

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 200 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg nevirapino (*nevirapinum*) (bevandenio nevirapino pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 318 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Kiekvienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Tabletės yra baltos, ovalios, abipusiai išgaubtos. Vienoje jų pusėje įspaustas kodas “54 193” (skaitmenys “54” ir “193” atskirti viena linija). Kita pusė ženklinta kompanijos simboliu. Vagelė nėra skirta tabletei perlaužti.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Viramune derinyje su kitais antivirusiniais vaistinais preparatais skirtas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiems, paaugliams ir bet kokio amžiaus vaikams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Tyrimų metu ligoniai daugiausia buvo gydyti Viramune kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI). Vėlesnis gydymas po terapijos Viramune turi būti paremtas klinicine patirtimi ir atsparumo tyrimais (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Viramune turi paskirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

16 metų ir vyresni pacientai

Pirmąsias 14 parų rekomenduojama gerti po vieną 200 mg Viramune tabletę per parą (toks įvadinis laikotarpis būtinas, kadangi taip vartojant rečiau išberia), vėliau – po vieną 200 mg tabletę 2 kartus per parą, derinant su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistinais preparatais.

Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena per 8 val., praleistą dozę jis turi išgerti kuo greičiau. Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena praėjus daugiau negu 8 val., kitą dozę jis turi gerti įprastiniu laiku.

Dozės nustatymo aptarimas

Jeigu per 14 parų įvadinio gydymo 200 mg paros doze išberia odą, Viramune dozės negalima didinti tol, kol išbėrimas neišnyks. Jeigu atsiranda atskiras išbėrimas, pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama doze gydyti negalima. Šiam periodui

praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Pacientai, kurie nevirapino vartojimą nutraukė daugiau negu 7 paroms, gydymą juo turi atnaujinti laikydamiesi rekomenduojamo dozavimo ir 2 savaičių įvadinio gydymo laikotarpio.

Apie toksinį poveikį, dėl kurio Viramune vartojimą reikia nutraukti, žr. 4.4 skyrių.

Senyvi pacientai

Specifinių nevirapino poveikio vyresniems negu 65 metų pacientams tyrimų neatlikta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir dėl to būtina dializė, po kiekvienos dializės procedūros rekomenduojama išgerti papildomą 200 mg nevirapino dozę. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 20 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*, žr. 4.3 skyrių), nevirapinu gydyti negalima. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Viramune 200 mg tabletės, dozuojamos taip, kaip nurodyta anksčiau, tinka didesniems vaikams, ypač jaunesniems kaip 16 metų paaugliams, kurie sveria daugiau negu 50 kg arba kurių kūno paviršiaus plotas, apskaičiuotas pagal Mosteller formulę, yra didesnis kaip $1,25$ m². Šios amžiaus grupės vaikams, kurie sveria mažiau negu 50 kg arba kurių kūno paviršiaus plotas mažesnis kaip $1,25$ m², tiekama geriamoji suspensija, kurią galima dozuoti pagal kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą (žr. Viramune geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santrauką).

Jaunesni negu trijų metų vaikai

Jaunesniems negu 3 metų bei visų kitų amžiaus grupių pacientams tiekama greito atpalaidavimo geriamoji suspensija (žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką).

Vartojimo metodas

Tabletę reikia nuryti užgeriant skysčiu. Tablečių traiškyti ar kramtyti negalima. Viramune galima gerti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems jį reikėjo visam laikui nutraukti dėl sunkaus išbėrimo, išbėrimo, susijusio su bendraisiais simptomais, padidėjusio jautrumo reakcijų ar nevirapino sukkelto hepatito.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) arba ASAT arba ALAT kiekis prieš gydymą > 5 VNR (viršutinė normos reikšmė). Gydyti negalima tol, kol ASAT ar ALAT kiekis netaps < 5 VNR.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems ankstesnio gydymo nevirapinu metu ASAT arba ALAT kiekis buvo > 5 VNR ir kuriems atnaujinus gydymą nevirapinu, atsinaujino kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų vartojimas kartu, kadangi gali sumažėti nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ir dėl to susilpnėti jo klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viramune reikia vartoti tik kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Kaip vieninteliu aktyviu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu Viramune gydyti negalima, kadangi įrodyta, kad monoterapija bet koku antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu lemia virusų atsparumą.

Pirmosios 18 gydymo nevirapinu savaitių yra kritinis laikotarpis, kurio metu pacientą būtina atidžiai stebėti, kad būtų galima atskleisti sunkių ir gyvybei pavojingų odos reakcijų (įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą [SJS] bei toksinę epidermio nekrolizę [TEN]) ir sunkaus hepatito arba kepenų nepakankamumo galimą pasireiškimą. Kepenų ir odos reakcijų rizika yra didžiausia pirmąsias 6 gydymo savaites. Vis dėlto bet kokio kepenų reiškinio rizika išlieka ir praėjus šiam periodui, todėl paciento būklę reikia ir toliau dažnai įvertinti. Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (suaugusioms moterims >250 ląstelių/mm³, suaugusiems vyrams >400 ląstelių/mm³) pradedant gydyti nevirapinu yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika, jeigu pradedant gydyti nevirapinu paciento kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, t.y., koncentracija yra ≥50 kopijų/ml. Kadangi kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų metu sunkus ir gyvybei pavojingas toksinis poveikis kepenims pasireiškė daugiausia pacientams, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, todėl suaugusių moterų, kurių CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 250 ląstelių/mm³, ar suaugusių vyrų, kurių CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 400 ląstelių/mm³, ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, pradėti gydyti nevirapinu negalima, nebent gydymo nauda persvertų riziką. Kai kuriais atvejais kepenų pažeidimas progresavo nepaisant gydymo nutraukimo. Pacientai, kuriems atsiranda hepatito požymių ir simptomų, pasireiškia sunki odos reakcija ar padidėjusio jautrumo reakcija, nevirapino vartojimą turi nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos iširtų. Po to, kai pasireiškė sunkios kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcijos, vėl pradėti gydyti nevirapinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Būtina tiksliai nustatyti dozę, ypač vartojamą 14-os parų įvadinio laikotarpio metu (žr. 4.2 skyrių).

Odos reakcijos

Gydant nevirapinu, dažniausiai per pirmas 6 gydymo savaites, pasireiškė sunkios, gyvybei pavojingos, net mirtinos odos reakcijos, tarp jų ir *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir padidėjusio organizmo jautrumo reakcijos, pasireiškusios išbėrimu, bendraisiais simptomais bei vidaus organų pažeidimu. Pirmąsias 18 gydymo savaitių pacientus būtina atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tik išbėrimas, būtina atidi ligonio priežiūra. Jei atsiranda sunkus išbėrimas arba išbėrimas, susijęs su bendraisiais simptomais (pvz., karščiavimu, pūšlių atsiradimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ar sąnarių skausmu arba bendrojo pobūdžio negalavimu), įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, nevirapino vartojimą visada būtina nutraukti. Nevirapino vartojimą būtina nutraukti ir prasidėjus padidėjusio organizmo jautrumo reakcijai, pasireiškiančiai išbėrimu, bendraisiais simptomais ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant didesnę nei rekomenduojama Viramune dozę, gali didėti odos reakcijų, pvz., *Stevens-Johnson*'o sindromo bei toksinės epidermio nekrolizės, dažnis ir sunkumas.

Pacientams, kuriems pasireiškė su Viramune vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo rbdomiolizės atvejų.

Nustatyta, jog kartu vartojamas prednizonas (40 mg paros dozė, vartojama pirmųjų 14 gydymo Viramune parų laikotarpiu) su nevirapinu susijusio odos išbėrimo dažnio nemažina ir gali būti susijęs su išbėrimo pirmųjų 6 gydymo nevirapinu savaičių laikotarpiu dažnio ir sunkumo padidėjimu.

Kai kurie sunkių odos reakcijų rizikos veiksniai nustatyti. Tai gali būti ir nesilaikymas pirmas 14 gydymo parų nustatyto dozavimo, t. y. vartoti 200 mg dozę kartą per parą, ir gerokai pavėluotas kreipimasis į gydytoją nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Moterims išbėrimo rizika yra didesnė negu vyrams tiek gydant nevirapinu, tiek ir kitokiais antiretrovirusiniais preparatais.

Pacientus būtina įspėti, kad išbėrimas yra pagrindinis toksinio nevirapino poveikio požymis. Reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiam išbėrimui, būtina skubiai informuoti gydytoją ir kad į jį nuo išbėrimo simptomų pasireiškimo pradžios reikia kreiptis nedelsiant. Dažniausiai su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas pasireiškia per pirmąsias 6 gydymo savaites, vadinasi, šiuo laikotarpiu būtina atidžiai stebėti, ar jis neatsiranda. Pacientams būtina paaiškinti, kad jei atsiranda bet koks išbėrimas per pirmąsias 14 gydymo parų, vaisto dozė nebus didinama tol, kol neišnyks išbėrimas. Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama dozė gydyti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Atsiradus sunkiam išbėrimui ar išbėrimui, susijusiam su bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, pūsliniu išbėrimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ir sąnarių skausmu, bendrojo pobūdžio negalavimu, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos ištirtų. Tokiems ligoniams atnaujinti gydymą nevirapinu draudžiama.

Įtarus, jog pacientui atsirado su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu ASAT arba ALAT kiekis vidutiniškai ar labai padidėjęs ($> 5\text{VNR}$), nevirapino vartojimą reikia visai nutraukti.

Jeigu prasideda padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, pasireiškianti išbėrimu ir bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, sąnarių ar raumenų skausmu, limfmazgių padidėjimu ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu, nevirapino vartojimą būtina visai nutraukti ir daugiau nebeatnaujinti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų reakcijos

Nevirapinu gydomiems ligoniams pasitaikė sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą, atvejų. Pirmos 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl pacientą būtina atidžiai stebėti. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis kepenų reakcijų pasireiškimo rizika yra didžiausia. Nepageidaujamų reiškinių kepenims pavojus išlieka ir praėjus minėtam laikotarpiui, todėl pacientą dažnai reikia tirti ir tolesnio gydymo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškė su nevirapino vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo rabdomiolizės atvejų.

Jeigu ASAT arba ALAT kiekis yra $\geq 2,5$ VNR ir/arba žmogus serga dar ir hepatitu B arba (ir) hepatitu C, gydymo antiretrovirusiniais preparatais, įskaitant nevirapiną metu yra didesnė nepageidaujamų kepenų reakcijų pasireiškimo rizika.

Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti nevirapinu anksčiau negydytiems pacientams yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Gydymo nevirapinu metu moterims simptominių, dažnai susijusių su išbėrimu, kepenų reiškinių rizika yra 3 kartus didesnė negu vyrams (5,8%, palyginti su 2,2%), o anksčiau negydytiems bet kokios lyties pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti nevirapinu, yra didesnė simptominių kepenų reiškinių rizika. Retrospektyvinės apžvalgos, daugiausiai pacientų, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, duomenimis,

moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra >250 ląstelių/mm³, simptominių nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika yra 12 kartų didesnė, negu moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra < 250 ląstelių/mm³ (11%, palyginti su 0,9%). Rizikos padidėjimas stebėtas vyrams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir CD4 ląstelių kiekis >400 ląstelių/mm³ (6,3%, palyginti su 1,2% vyrams, kurių CD4 ląstelių kiekis < 400 ląstelių/mm³). Pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nenustatomas virusų kiekis (t. y. <50 kopijų/ml.), šio toksinio poveikio rizikos padidėjimo, paremto CD4 ląstelių kiekio slenksčiu, nenustatyta.

Ligoniams reikia paaiškinti, kad kepenų reakcijos yra pagrindinis toksinis nevirapino poveikis, todėl pirmąsias 18 gydymo savaitių būtina atidėti gydytojo priežiūra. Juos būtina informuoti, kad atsiradus simptomų, rodančių, jog gali būti hepatitas, nevirapino vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis padarytų tyrimus, įskaitant ir kepenų funkcijos tyrimus.

Kepenų funkcijos stebėseną

Prieš pradėdant gydyti nevirapinu ir tinkamais intervalais gydymo metu, reikia atlikti biocheminius tyrimus, kurie apima kepenų funkcijos tyrimus.

Gydant nevirapinu, stebėti kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčiai, kai kurie jų atsirado jau per pirmas kelias gydymo savaites.

Dažnai būna besimptomis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, tačiau tai nebūtinai reiškia, kad draudžiama vartoti nevirapino. Dėl besimptomio gama gliutamilttransferazės (GGT) kiekio padidėjimo kraujyje toliau gydyti nevirapinu nedraudžiama.

Pirmus 2 gydymo mėnesius kepenų funkciją reikia tirti kas 2 savaites, po to trečią mėnesį ir reguliariai tolesnio gydymo metu. Kepenų funkcijos tyrimus būtina atlikti ir tuo atveju, jeigu atsiranda hepatito ar (ir) organizmo jautrumo padidėjimo požymių.

Jeigu prieš gydymą arba gydymo metu ALAT arba ASAT aktyvumas tampa $\geq 2,5$ VNR, kepenų funkciją reikia tirti dažniau reguliarių apsilankymų pas gydytoją metu. Pacientų, kurių organizme prieš gydymą ASAT arba ALAT aktyvumas yra > 5 VNR, nevirapinu gydyti draudžiama tol, kol jis netaps < 5 VNR (žr. 4.3 skyrių).

Gydytojas ir pacientas turi žinoti, kad hepatito prodromo simptomai ir požymiai yra anoreksija, pykinimas, gelta, bilirubinemija, betulžės išmatos, hepatomegalija arba kepenų jautrumas. Pacientą būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu minėtų simptomų atsiranda, būtina tuoj pat kreiptis į gydytoją.

Jeigu gydymo metu ASAT arba ALAT kiekis padidėja > 5 VNR, nevirapino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Jei ASAT ir ALAT kiekis tampa toks, koks buvo prieš gydymą, neatsiranda hepatito simptomų ir požymių, išbėrimo, bendrųjų simptomų ar kitokių požymių, rodančių, organų funkcijos sutrikimą, kai kuriems pacientams gydymą nevirapinu gali būti įmanoma atnaujinti, tačiau tokiu atveju pirmas 14 parų reikia vartoti po 200 mg per parą, vėliau – po 400 mg. Tokiems ligoniams reikia dažniau tirti kepenų funkciją. Jeigu kepenų funkcijos tyrimo duomenys vėl rodo nukrypimą nuo normos, nevirapino vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Jeigu prasideda hepatitas, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, gelta ir laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiais (pavyzdžiui, nurodantiems vidutinišką arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (išskyrus GGT kiekio pokytį)), nevirapino vartojimą būtina nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems gydymas buvo nutrauktas dėl nevirapino sukkelto hepatito, gydymą Viramune atnaujinti draudžiama.

Kepenų ligos

Viramune saugumas ir veiksmingumas žmonėms, kuriems yra reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti. Viramune draudžiama vartoti ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) (žr. 4.3 skyrių). Farmakokinetikos tyrimų rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B*), nevirapino reikia skirti atsargiai. Kelis antiretrovirusinius vaistinius preparatus vartojantiems ligoniams, sergantiems dar ir lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C, yra didesnė sunkių, net mirtinų, nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Jeigu ligonį reikia gydyti ir antivirusiniais vaistiniaisiais preparatais nuo hepatito B arba hepatito C, reikia susipažinti su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Keliais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais gydomiems pacientams, kuriems jau prieš gydymą buvo kepenų funkcijos pakenkimai, įskaitant aktyvų lėtinį hepatitą, dažniau būna kepenų funkcijos sutrikimai, todėl tokius ligonius būtina tinkamu būdu stebėti. Jeigu atsiranda duomenų, rodančių, kad kepenų liga sunkėja, gydymą reikia laikinai arba visiškai nutraukti.

Kiti įspėjimai

Kai kuriems ŽIV neužsikrėtusiems žmonėms, kurie daugkartines Viramune dozes vartojo užsikrėtimo profilaktikai po patirtos ekspozicijos (PEP) (tokia indikacija neįteisinta), pasireiškė sunkus toksinis poveikis kepenims, įskaitant ir funkcijos nepakankamumą, dėl kurio kepenis reikėjo persodinti. Specifiniais tyrimais Viramune vartojimas, ypač ilgalaikis, PEP atveju nenustatinėtas, todėl griežtai varžomas.

Nevirapinas, vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais, ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių neišgydo, todėl jiems gali pasireikšti su ŽIV-1 infekcijos progresavimu susijusios ligos, tarp jų ir oportunistinės infekcijos.

Viramune gydomoms moterims pastojimo kontrolei naudoti vien hormoninį, tačiau kitokį negu Depo-medroksiprogesterono acetato (DMPA), kontracepcijos būdą negalima, kadangi nevirapinas gali sumažinti hormoninių vaistinių preparatų koncentraciją kraujyje. Dėl minėtos priežasties ir dėl to, kad sumažėtų partnerio užkrėtimo ŽIV-1 galimybė, lytinių santykių metu rekomenduojama naudotis užtvartinės kontracepcijos būdu (pvz., prezervatyvu). Jeigu nevirapinu gydoma moteris vartoja postmenopauzinių hormoninių preparatų, būtina sekti jų sukeltą terapinį poveikį.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia tirti remiantis patvirtintomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikinių tyrimų metu Viramune vartojimas buvo susijęs su didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekio padidėjimu ir bendro cholesterolio su DTL cholesteroliu santykio pagerėjimu. Vis dėlto kadangi specifinių tyrimų neatlikta, klinikinė minėtų pokyčių įtaka nežinoma. Be to, nebuvo įrodyta, kad Viramune sukelia gliukozės apykaitos sutrikimus.

Kaulų nekrozė. Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles

ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Turimi farmakokinetikos duomenys rodo, kad rifampicino ir nevirapino kartu vartoti nerekomenduojama. Be to, nerekomenduojama vartoti toliau išvardytų medikamentų su sudėtiniais junginiais su Viramune: efavirenzo, ketokonazolo, etravirino, rilpivirino, elvitegraviro (kartu su kobicistatu), atazanaviro (kartu su ritonaviru), fosamprenaviro (jei kartu nevirtojama mažų ritonaviro dozių) (žr. 4.5 skyrių).

Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija, todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Reikia atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus.

Laktozė. Didžiausioje rekomenduojamoje Viramune tablečių paros dozėje yra 636 mg laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nevirapinas sužadina CYP 3A ir gali sužadinti CYP 2B6. Stipriausias sužadinimas pasireiškia praėjus 2 – 4 savaitėms nuo gydymo daugkartinėmis dozėmis pradžios.

Kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja šie fermentai, koncentracija kraujo plazmoje gali būti mažesnė. Rekomenduojama atidžiai sekti kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja P 450 fermentai, terapinį veiksmingumą.

Maistas, antacidiniai preparatai bei vaistiniai preparatai, kuriuose yra šarminio buferio, nevirapino absorbcijos neveikia.

Sąveikos duomenys pateikiami kaip geometrinis vidurkis su 90% pasikliautiniu intervalu (90% PI), jeigu šie duomenys nustatyti. N – nenustatomas, ↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – poveikis nepasireiškė.

Vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Sąveika	Patarimai dėl derinimo
PRIEŠINFEKGINIAI		
Antiretrovirusiniai		
NATI		
Didanozinas 100-150 mg 2 kartus per parą	Didanozino AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosino C _{min} N Didanosino C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Emtricitabinas	Emtricitabinas nėra žmogaus CYP 450 fermento inhibitorius.	Viramune ir emtricitabino galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Abakaviras	Žmogaus kepenų mikrosomose abakaviras citochromo P450 izoformų neslopina.	Viramune ir abakaviro galima kartu vartoti nekeičiant dozės.

Lamivudinas 150 mg 2 kartus per parą	Tariamą lamivudino klirensą ir pasiskirstymo tūrio pokyčių nebuvimas rodo, kad nevirapinas poveikio lamivudino klirensui nedaro.	Lamivudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Stavudinas 30/40 mg 2 kartus per parą	Stavudino AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudino C _{min} N Stavudino C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapino kiekis, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, nekito.	Stavudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Tenofoviras 300 mg kartą per parą	Vartojant kartu su nevirapinu, tenofoviro kiekis kraujo plazmoje nekinta. Poveikio nevirapino kiekiui kraujo plazmoje tenofoviras nedaro.	Tenofoviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Zidovudinas 100-200 mg 3 kartus per parą	Zidovudino AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudino C _{min} N Zidovudino C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Zidovudinas nevirapino farmakokinetikos neveikia.	Zidovudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės. Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija. Todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti kraujo parametrus.
NNATI		
Efavirenzas 600 mg kartą per parą	Efavirenzos AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenzos C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenzos C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirenzos vartoti kartu su Viramune nerekomenduojama (žr.4.4 skyrių) dėl adityvaus toksinio poveikio ir naudos nebuvimo didesnio veiksmingumo už monoterapiją bet kokiu NNATI atžvilgiu (žr. 5.1 skyriuje pateiktus tyrimo 2NN rezultatus).
Etravirinas	Etravirino vartojant kartu su nevirapinu, gali reikšmingai sumažėti etravirino koncentracija kraujo plazmoje ir etravirinas gali prarasti terapinį poveikį.	Viramune vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rilpivirinas	Sąveika netirta.	Viramune vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
PI		
Atazanaviras/ritonaviras 300/100 mg kartą per parą 400/100 mg kartą per parą	<p><u>Atazanaviro/r 300/100mg:</u> Atazanaviro/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanaviro/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanaviro/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanaviro/r 400/100mg</u> Atazanaviro/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanaviro/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanaviro/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (palyginti su 300/100 mg be nevirapino)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapino C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapino C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Viramune vartoti kartu su atazanaviru/ritonaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras 400/100 mg 2 kartus per parą	<p>Darunaviro AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviro C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviro C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapino C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapino C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Fosamprenaviras 1400 mg 2 kartus per parą	<p>Amprenaviro AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviro C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviro C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapino C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapino C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Fosamprenavirą derinti su Viramune nerekomenduojama, jeigu kartu negydoma ritonaviru (žr. 4.4 skyrių).

Fosamprenaviras/ritonaviras 700/100 mg 2 kartus per parą	Amprenaviro AUC \leftrightarrow 0,89 (0,77- 1,03) Amprenaviro C_{\min} \downarrow 0,81 (0,69- 0,96) Amprenaviro C_{\max} \leftrightarrow 0,97 (0,85- 1,10) Nevirapino AUC \uparrow 1,14 (1,05- 1,24) Nevirapino C_{\min} \uparrow 1,22 (1,10-1,35) Nevirapino C_{\max} \uparrow 1,13 (1,03- 1,24)	Fosamprenaviro/ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Lopinaviras/ritonaviras (kapsulės) 400/100 mg 2 kartus per parą	<u>Suaugusieji pacientai</u> Lopinaviro AUC \downarrow 0,73 (0,53- 0,98) Lopinaviro C_{\min} \downarrow 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviro C_{\max} \downarrow 0,81 (0,62-0,95)	Kartu su Viramune vartojamą lopinaviro/ritonaviro, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 533/133 mg (4 kapsulių) arba 500/125 mg (5 kapsulės po 100/25 kiekviena) 2 kartus per parą. Viramune derinant su lopinaviru, dozės keisti nereikia.
Lopinaviras/ritonaviras (geriamasis tirpalas) 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą	<u>Vaikai ir paaugliai</u> Lopinaviro AUC \downarrow 0,78 (0,56- 1,09) Lopinaviro C_{\min} \downarrow 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviro C_{\max} \downarrow 0,86 (0, 64- 1,16)	Vaikams, kartu su Viramune vartojamą lopinaviro/ritonaviro dozę, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą, ypač atveju, jeigu įtariama, kad jautrumas lopinavirui/ritonavirui sumažėjęs.
Ritonaviras 600 mg 2 kartus per parą	Ritonaviro AUC \leftrightarrow 0,92 (0,79- 1,07) Ritonaviro C_{\min} \leftrightarrow 0,93 (0,76- 1,14) Ritonaviro C_{\max} \leftrightarrow 0,93 (0,78- 1,07) Nevirapinas: vartojant kartu su ritonaviru, nevirapino kiekis kraujo plazmoje reikšmingai nekinta.	Ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Sakvinaviras/ritonaviras	Riboti duomenys gauti gydymą minkštomis sakvinaviro kapsulėmis papildžius ritonaviru, kliniškai reikšmingos sąveikos tarp sakvinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, ir nevirapino nerodo.	Sakvinaviro/ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Tipranaviras/ritonaviras 500/200 mg 2 kartus per parą	Specifinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Riboti duomenys, gauti IIa fazės tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu, rodo nereikšmingą TPV C_{\min} sumažėjimą 20%.	Tipranaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

Patekimo inhibitoriai		
Enfuvirtidas	Atsižvelgiant į metabolizmo būdą, kliniškai reikšminga enfuvirtido ir nevirapino sąveika nėra tikėtina.	Enfuvirtido kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Maravirokas 300 mg kartą per parą	Maraviroko AUC ↔ 1,01 (0,6 - 1,55) Maraviroko C _{min} N Maraviroko C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis Nevirapino koncentracija nematuota, poveikis nėra tikėtinas.	Maraviroko kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Integrazės inhibitoriai		
Elvitegraviras/kobicistatas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kobicistatas yra citochromo P450 3A inhibitorius. Jis reikšmingai, kaip ir kitus metabolizmo kelius, slopina kepenų fermentus. Todėl kartu vartojant gali pakisti kobicistato ir Viramune koncentracijos plazmoje rezultatai.	Viramune ir elvitegraviro derinio kartu su kobicistatu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą	Klinikinių duomenų nėra. Atsižvelgiant į raltegraviro metabolizmo būdą, sąveika nėra tikėtina.	Raltegraviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Antibiotikai		
Klaritromicinas 500 mg 2 kartus per parą	Klaritromicino AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicino C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicino C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH klaritromicino AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapino AUC ↑ 1,26 Nevirapino C _{min} ↑ 1,28 Nevirapino C _{max} ↑ 1,24 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	Klaritromicino ekspozicija reikšmingai sumažėjo, 14-OH metabolito – padidėjo. Kadangi aktyvaus klaritromicino metabolito aktyvumas prieš <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> yra mažesnis, gali kisti visas aktyvumas prieš ligos sukėlėją. Klaritromiciną reikia keisti kitu preparatu, pvz., azitromicinu. Patariama atidžiai stebėti, ar nesutrinka kepenų funkcija.
Rifabutinas 150 mg arba 300 mg kartą per parą	Rifabutino AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutino C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutino C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)	Reikšmingo poveikio rifabutino ir Viramune farmakokinetikai nepastebėta. Rifabutino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

	<p>Metabolito 25-O-desacetylrifabutino AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetylrifabutino C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetylrifabutino C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Pastebėtas kliniškai nereikšmingas tariamo nevirapino klirensa padidėjimas (9%), palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>Kadangi atskirų pacientų organizme kintamumas yra didelis, kai kurių pacientų organizme rifabutino ekspozicija gali labai padidėti ir dėl to kilti didelė toksinio rifabutino poveikio rizika. Vadinasi, rifabutinu kartu su VIRAMUNE reikia gydyti atsargiai.</p>
Rifampicinas 600 mg kartą per parą	<p>Rifampicino AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicino C_{min} N Rifampicino C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapino AUC ↓ 0,42 Nevirapino C_{min} ↓ 0,32 Nevirapino C_{max} ↓ 0,50 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>Viramune derinti su rifampicinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Viramune kartu su kitais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kurie yra užsikrėtę ir tuberkulioze, gydytojas vietoj rifampicino gali skirti vartoti rifabutino.</p>
Priešgrybeliniai preparatai		
Flukonazolas 200 mg kartą per parą	<p>Flukonazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapino ekspozicija ↑100%, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, gautais gydant vien nevirapinu.</p>	<p>Dėl Viramune ekspozicijos padidėjimo rizikos kartu šiais vaistiniais preparatais reikia gydyti atsargiai ir atidžiai pacientą stebint.</p>
Itrakonazolas 200 mg kartą per parą	<p>Itrakonazolo AUC ↓ 0,39 Itrakonazolo C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazolo C_{max} ↓ 0,62 Nevirapinas: nevirapino farmakokinetikos parametrai reikšmingai nesiskyrė.</p>	<p>Gydant šiais vaistiniais preparatais kartu, svarstytiinas itrakonazolo dozės didinimas.</p>
Ketokonazolas 400 mg kartą per parą	<p>Ketokonazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazolo C_{min} N Ketokonazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ↑ 1,15-1,28, palyginti su</p>	<p>Ketokonazolą derinti su Viramune nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>

	ankstesniais kontroliniais duomenimis.	
PRIEŠVIRUSINIAI PREPARATAI NUO LĒTINIO HEPATITO B IR HEPATITO C		
Adefoviras	Tyrimų <i>in vitro</i> duomenys rodo silpną antagonistinį adefoviro poveikį nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Adefoviras nedaro poveikio nė vienam įprastam CYP izofermentui, žmogaus organizme dalyvaujančiam vaistinių preparatų metabolizme, ir išskiriamas pro inkstus. Reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Adefoviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Entekaviras	Entekaviras nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl entekaviro metabolizmo būdo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Entekaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Interferonai (pegiliuoti interferonai afa 2a ir alfa 2B)	Interferonai neturi žinomo poveikio CYP 3A4 ar 2B6. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Interferonų kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Ribavirinas	Tyrimų <i>in vitro</i> rezultatai rodo silpną ribavirino antagonistizmą nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Ribavirinas citochromo P 450 fermentų neslopina, Toksinio poveikio tyrimų metu įrodymų, kad ribavirinas indukuotų kepenų fermentus, negauta. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Ribavirino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Telbivudinas	Telbivudinas nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl telbivudino metabolizmo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Telbivudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

ANTACIDINIAI PREPARATAI		
Cimetidinas	Cimetidinas. Reikšmingo poveikio cimetidino farmakokinetikos parametrams nepastebėta. Nevirapino C_{min} ↑ 1,07	Cimetidino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
ANTITROMBOZINIAI PREPARATAI		
Varfarinas	Nevirapino ir antitrombozinio preparato varfarino sąveika yra sudėtinga, kadangi šiais vaistiniais preparatais gydant kartu, kraujo krešėjimo laikas gali ir pailgėti, ir sutrumpėti.	Reikia atidžiai sekti antikoaguliacinio poveikio stiprumą.
KONTRACEPTIKAI		
Depo medroksiprogesterono acetatas (DMPA) 150 mg kas 3 mėn.	DMPA AUC ↔ DMPA C_{min} ↔ DMPA C_{max} ↔ Nevirapino AUC ↑ 1,20 Nevirapino C_{max} ↑ 1,20	Kartu vartojamas Viramune DMPA sukeliama ovuliacijos slopinimo nekeičia. DMPA kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Etinilestradiolis (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C_{min} N EE C_{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	VIRAMUNE gydomoms moterims pastojimo kontrolei vartoti vien tik geriamųjų kontraceptikų negalima (žr. 4.4 skyrių). Kokias geriamųjų arba kitokiu būdu vartojamų hormoninių kontraceptikų, tačiau kitokių negu DMPA, dozes reikėtų vartoti kartu su Viramune dėl saugumo ir veiksmingumo, nenustatyta.
Noretindronas (NET) 1 mg (viena dozė)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C_{min} N NET C_{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	VIRAMUNE gydomoms moterims pastojimo kontrolei vartoti vien tik geriamųjų kontraceptikų negalima (žr. 4.4 skyrių). Kokias geriamųjų arba kitokiu būdu vartojamų hormoninių kontraceptikų, tačiau kitokių negu DMPA, dozes reikėtų vartoti kartu su Viramune dėl saugumo ir veiksmingumo, nenustatyta.
ANALGETIKAI/OPIOIDAI		
Metadonas individuali paciento dozė	Metadono AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadono C_{min} N Metadono C_{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems taikomas palaikomas gydymas metadonu, pradėjus gydyti Viramune, neatsiranda abstinencijos simptomų, prireikus – atitinkamai keisti metadono dozę.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Paprastųjų jonažolių preparatai	Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais (<i>Hypericum perforatum</i>) vartojamo nevirapino kiekis kraujo serume gali būti mažesnis, kadangi paprastosios jonažolės sužadina vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir (arba) pernašos baltymus.	Vaistažolių preparatų, kuriuose yra paprastųjų jonažolių, kartu su Viramune vartoti nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jų jau vartoja, reikia patikrinti nevirapino bei, jeigu įmanoma, virusų kiekį organizme ir nutraukti paprastųjų jonažolių preparatų vartojimą. Jų vartojimą nutraukus, nevirapino kiekis gali padidėti, todėl gali

		prireikti keisti Viramune dozę. Paprastųjų jonažolių vartojimą nutraukus, jų sukeltas sužadinamasis poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites.
--	--	--

Kita informacija

Nevirapino metabolitai. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog dapsonas, rifabutinas, rifampicinas ir preparatai, kuriuose yra trimetoprino ir sulfametoksazolio, hidroksilintų nevirapino metabolitų formavimuisi įtakos nedaro, o ketokonazolas ir eritromicinas pastebimai jį mažina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims geriamųjų kontraceptikų, kaip vienintelės apsaugos nuo pastojimo priemonės, vartoti negalima, kadangi nevirapinas gali mažinti šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Šiuo metu turimi nėščių moterų tyrimų duomenys rodo, kad sklaidos trūkumų arba toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui nevirapinas nesukelia. Daugiau svarbių epidemiologinių duomenų kol kas nėra. Poveikio reprodukcijai tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ir triušiais metu pastebimo teratogeniškumo neaptikta (žr. 5.3 skyrių). Pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Nėščioms moterims nevirapino skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Kadangi toksinis poveikis kepenims dažniau pasireiškia moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 250 ląstelių/mm³ ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis (50 kopijų/ml arba daugiau), į šias būkles būtina atsižvelgti priimant gydymo sprendimą (žr. 4.4 skyrių). Duomenų nepakanka įrodyti, kad toksinio poveikio rizikos padidėjimo nebuvimas pradedant gydyti nevirapinu, stebėtas anksčiau gydytoms moterims, kurių kraujo plazmoje virusų kiekis yra nenustatomas (ŽIV-1 virusų kiekis plazmoje mažesnis kaip 50 kopijų/ml) ir CD ląstelių kiekis yra didesnis negu 250 ląstelių/ml, liečia ir nėščias moteris. Į visus šai svarstomai problemai spręsti skirtus atsitiktinių imčių tyrimus nėščios moterys specialiai nebuvo įtrauktos, ir kohortiniuose tyrimuose bei metaanalizėje nėščių moterų atstovavimas buvo nepakankamas.

Žindymas

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu žiurkėms stebėtas vaisingumo sutrikimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus specifinių tyrimų neatlikta.

Vis dėlto pacientams reikia pasakyti, kad gydymo Viramune metu jiems galimos nepageidaujamos reakcijos, pvz., nuovargis. Vadinasi, reikia patarti atsargiai vairuoti automobilį ir valdyti mechanizmus. Pasireiškus nuovargiui, pacientai turi vengti galimai pavojingos veiklos, tokios kaip vairavimo ir mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Visų klinikinių tyrimų metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Viramune vartojimu, buvo išbėrimas, alerginės reakcijos, hepatitas, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų

duomenys, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas ir raumenų skausmas.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje sukaupti duomenys rodo, jog sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, sunkus hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir medikamentų sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, apibūdinamais išbėrimu su bendraisiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ir limfadenopatija, bei vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu. Pirmosios 18 gydymo savaitių yra kritinis laikotarpis, todėl ligonį būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau nurodytos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su Viramune vartojimu. Nepageidaujamų reakcijų, kurios galėjo būti susijusios su Viramune poveikiu, pasireiškimo dažnis apskaičiuotas remiantis visų klinikinių tyrimų rezultatais.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: granulocitopenija.
Nedažni: anemija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą bei dilgėlinę).
Nedažni: anafilaksinė reakcija.
Reti: medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: hepatitas, įskaitant sunkų ir gyvybei pavojingą toksinį poveikį kepenims (1,9%).
Nedažni: gelta.
Reti: žaibinis hepatitas (jis gali būti mirtinas).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: išbėrimas (12,5%).
Nedažni: *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (šie sutrikimai gali būti mirtini) (0,2%), angioneurozinė edema, dilgėlinė.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: artralgija, mialgija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, nuovargis.

Tyrimai

Dažni: kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas, transaminazių kiekio padidėjimas, aspartataminotransferazės kiekio padidėjimas, γ -gliutamiltansferazės kiekio padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, per didelis transaminazių kiekis kraujyje).

Nedažni: fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje, kraujospūdžio padidėjimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tyrimo 1100.1090, kurio metu pastebėta dauguma susijusių nepageidaujamų reiškinių ($n = 28$), laikotarpiu placebo vartojusiems pacientams granulocitopenijos dažnis buvo didesnis (3,3%) negu pacientams, vartojusiems nevirapino (2,5%).

Anafilaksinė reakcija buvo pastebėta vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką, tačiau atsitiktinių imčių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ji nepasireiškė. Dažnio kategorija buvo įvertinta statistiniu apskaičiavimu, paremtu bendru pacientų, nevirapinu gydytų atsitiktinių imčių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi ($n = 2\ 718$).

Fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje ir kraujospūdžio padidėjimas buvo nustatyti klinikinių tyrimų metu nevirapino vartojant kartu su tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Be to, nevirapino vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pastebėtos tokios nepageidaujamos reakcijos: pankreatitas, periferinė neuropatija ir trombocitopenija. Paprastai šios nepageidaujamos reakcijos būna susijusios su kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimu ir galima tikėtis, kad jų atsiras ir nevirapino vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, tačiau nėra tikėtina, kad šios nepageidaujamos reakcijos atsiranda dėl gydymo nevirapinu. Retais atvejais pastebėtas kepenų ir inkstų nepakankamumo sindromas.

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Kaulų nekrozė. Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Oda ir poodinis audinys

Dažniausias toksinis nevirapino poveikis yra išbėrimas. Kontroliuotų tyrimų metu išbėrimas pasireiškė 12,5% pacientų, Viramune vartojusių kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Paprastai išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai išberia liemens, veido ir galūnių odą: atsiranda makulopapulinė eritema su niežuliu arba be jo. Buvo padidėjusio jautrumo reakcijų (anafilaksinės reakcijos, angioneurozinės edemos ir dilgėlinės) atvejų. Išbėrimas pasireiškia vienas arba kaip medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais, apibūdinamas išbėrimu su bendraisiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ir limfadenopatija, bei vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu.

Nevirapino vartojusiems pacientams kartais pasireiškė sunki, pavojinga gyvybei odos reakcija, įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą (SJS) bei toksiinę epidermio nekrolizę (TEN). Buvo mirtingų SJS, TEN bei medikamento sukeltų, susijusių su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais, reakcijų atvejų. Sunkus išbėrimas dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 6 gydymo savaites. Dėl jo kai kuriuos ligonius reikėjo guldyti į ligoninę, vieną reikėjo gydyti chirurginiu būdu (žr. 4.4 skyrių).

Kepenys, tulžies pūslė ir latakai

Dažniausi laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai yra kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas, tarp jų ALAT, ASAT, GGT, bendro bilirubino ir šarminės fosfatazės. Dažniausiai pasireiškia besimptomis GGT kiekio padidėjimas. Buvo geltos bei hepatito (sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio kepenų pakenkimo, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą) atvejų. Svarbiausias požymis, rodantis sunkų kepenų pažeidimą, yra kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas. Pirmosios 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl jo metu būtina atidžiai ligonį stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Remiantis klinikiniu tyrimu, kurio metu daugumai iš tyrime dalyvavusių 361 vaiko buvo taikomas kompleksinis gydymas kartu su ZDV arba (ir) ddI, dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, susiję su nevirapinu, buvo panašūs į atsirandančius suaugusiems žmonėms. Vaikams dažniau pasireiškė granulocitopenija. Atviru būdu atlikto tyrimo (ACTG 180) metu nuo vaistinio preparato priklausoma granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 37 (13,5 %). Placebu kontroliuoto tyrimo ATCG 245, atlikto dvigubai aklu būdu, metu sunki vaistinio preparato sukelta granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 305 (1,6 %). Pavieniais atvejais jiems pasireiškė *Stevens-Johnson*'o sindromas arba trumpalaikis toksinės epidermio nekrolizės sindromas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Priešnuodžio nevirapinui nėra. Pacientams, kurie ne ilgiau kaip 15 parų vartojo Viramune 800 - 6000 mg paros dozę, pasireiškė perdozavimas. Jiems atsirado edema, mazginė eritema, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas, nemiga, pykinimas, plaučių infiltratai, išbėrimas, galvos sukimasis ir vėmimas, kraujyje padidėjo transaminazių aktyvumas ir sumažėjo kūno svoris. Nevirapino vartojimą nutraukus, minėti simptomai išnyko.

Vaikų populiacija

Buvo pranešta apie vieną smarkų atsitiktinį perdozavimą naujagimiui. Pavartota dozė buvo 40 kartų didesnė už rekomenduojamą 2 mg/kg kūno svorio paros dozę. Pasireiškė atskira nesunki neutropenija ir hiperlaktatemija, kurios per savaitę išnyko savaime, klinikinių komplikacijų nebuvo. Po metų vaiko vystymasis išliko normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antivirusiniai preparatai sisteminiam vartojimui, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI), ATC kodas – J05AG01.

Veikimo mechanizmas

Nevirapinas yra ŽIV-1 NNATI. Nevirapinas nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, tačiau ŽIV-2 atvirkštinės transkriptazės ar eukariotinės DNR polimerazės α , β , γ ar δ biologškai reikšmingai neslopina.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

EK₅₀ (50% slopinamosios koncentracijos), veikianti iš A, B, C, D, F, G ir H šeimų išskirtas M grupės ŽIV-1 formas bei cirkuliuojančias rekombinantines formas (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG ir CRF12_BF, reprodukuojančias žmogaus embriono inkstų 293 ląstelėse, yra 63 nM. 2 923 grupei, kurioje vyravo daugiausiai išskirtos B pogrupio ŽIV-1 klinikinės formos, vidutinė EK₅₀ buvo 90 nM. Panašios EK₅₀ reikšmės gautos ir nevirapino antivirusinį aktyvumą matuojant periferinio kraujo vienabrando ląstelėse, iš monocitų kilusiuose makrofaguose ar limfoblastoidinių ląstelių eilėje. Ląstelių kultūroje nevirapinas antivirusinio aktyvumo prieš išskirtas O pogrupio ŽIV-1 formas ar ŽIV-2 formas neturėjo.

In vitro nevirapino ir efavireno derinys pasižymėjo stipriu antagonistiniu aktyvumu prieš ŽIV-1 (žr. 4.5 skyrių) ir su proteazės inhibitoriumi ritonaviru ar perėjimo į kitą formą inhibitoriumi enfuvirtidu darė adityvų antagonistinį poveikį. Kartu su proteazės inhibitoriais: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, sakvinaviru ar tipranaviru, arba kartu su NRTI abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu vartojamo nevirapino aktyvumas prieš ŽIV-1 buvo nuo adityvaus iki sinergetinio. Tyrimų *in vitro* metu nevirapino aktyvumą prieš ŽIV-1 neutralizavo vaistinis preparatas prieš HBV adefoviras ir vaistinis preparatas prieš HCV ribavirinas.

Atsparumas

Išskirtų sumažėjusio (100 – 250 kartų) jautrumo nevirapinui ŽIV-1 formų atsirado ląstelių kultūroje. Genotipo analizė parodė ŽIV-1 RT geno mutacijas Y181C ir (arba) V106A priklausomai nuo viruso rūšies ir naudotos ląstelių eilės. Nevirapiną derinant su keliais kitais NNATI, laikas iki atsparumo nevirapinui atsiradimo nekito.

Iš anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų (n = 71), kuriems 48 savaičių gydymas kartą per parą vartojamu nevirapinu (n = 25) arba du kartus per parą vartojamu nevirapinu (n = 46) kartu su lamivudinu ir stavudinu buvo neveiksmingas, organizmo išskirtų formų genotipo analizė parodė, kad išskirtos iš atitinkamai 8/25 ir 23/46 pacientų organizmo formos turėjo vieną arba daugiau iš šių su atsparumu NNATI susijusių substitucijų: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ar M230L.

Kryžminis atsparumas

Pastebėta, kad *in vitro* greitai atsiranda ŽIV padermių, kurios yra kryžmiškai atsparios NNATI. Kryžmiškas atsparumas efavireno tikėtinas po virologinio nevirapino neveiksmingumo. Priklausomai nuo atsparumo tyrimų rezultatų vėliau galima taikyti etavirino turintį gydymo režimą. Kryžmiškas atsparumas tarp nevirapino ir ŽIV proteazės inhibitorių, ŽIV integracijos inhibitorių ar ŽIV patekimo inhibitorių mažai tikėtinas, kadangi įtraukiami fermentų taikiniai yra skirtingi. Kryžminio atsparumo tarp nevirapino ir NATI galimybė taip pat yra maža, kadangi molekulių jungiasi prie skirtingų atvirkštinės transkriptazės vietų.

Klinikiniai duomenys

Viramune poveikis tirtas ir anksčiau gydytiems, ir negydytiems ligoniams.

Tyrimai su anksčiau negydytais pacientais

Tyrimas 2NN

Dvigubas nenukleozidinių preparatų tyrimas 2 NN buvo atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris, žvalgomasis, kurio metu buvo lygintas NNATI nevirapino ir efavireno bei jų derinio poveikis.

1216 anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų, kuriems prieš pradėdant gydyti ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje buvo > 5 000 kopijų/ml, buvo suskirstyti į grupes 48 savaites gydyti Viramune 400 mg doze kartą per parą, Viramune 200 mg doze 2 kartus per parą, efavireno 600 mg

doze kartą per parą arba Viramune (400 mg) ir efavirenu (800 mg) kartą per parą kartu su stavudinu ir lamivudinu.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo gydymo neveiksmingumas, kuris buvo nustatomas tuo atveju, jeigu arba per pirmas 12 gydymo savaitių ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje sumažėja mažiau negu 1 log₁₀, arba nuo 24 gydymo savaitės ar vėliau du kartus iš eilės nustatoma didesnė negu 50 kopijų/ml koncentracija, arba liga progresuoja.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 34 metai ir maždaug 64% jų buvo vyrai, du kartus per parą vartojamu Viramune gydomų pacientų vidutinis CD4 ląstelių skaičius buvo 170/mm³, gydomų efavirenu – 190/mm³. Tarp tiriamųjų grupių reikšmingų demografinių ir pagrindinių charakteristikų skirtumų nebuvo.

Iš anksto buvo numatyta palyginti svarbiausią du kartus per parą vartojamo Viramune veiksmingumą su efavireno veiksmingumu.

Atsižvelgiant į veiksmingumą, vertinamą pagal gydymo neveiksmingumą arba bet kurio komponento, įskaitant virusinį, gydymo neveiksmingumą, skirtumas tarp gydymo nevirapinu, vartojamu 2 kartus per parą, arba efavirenu, buvo nereikšmingas ($p = 0,091$).

Nevirapino (400 mg) ir efavireno (800 mg) vartojimas tuo pačiu laiku buvo susijęs su didžiausiu nepageidaujamų klinikinių reiškinių dažniu ir didžiausiu gydymo neveiksmingumo dažniu (53,1%). Kadangi gydymas tuo pačiu laiku vartojamais nevirapinu ir efavirenu papildomo veiksmingumo nelėmė ir sukėlė daugiau nepageidaujamų reiškinių, negu atskirai vartojamas kiekvienas vaistinis preparatas, šis gydymo būdas nerekomenduojamas.

20% pacientų, atrinktų gydyti 2 kartus per parą vartojamu nevirapinu, ir 18% pacientų, atrinktų gydyti efavirenu, buvo mažiausiai vienas 3-ojo arba 4-ojo laipsnio klinikinis nepageidaujamas reiškinys. Klinikinis hepatitas, vertinamas kaip klinikinis nepageidaujamas reiškinys, pasireiškė 10 (2,6%) pacientų, du kartus per parą vartojusių nevirapino, ir 2 (0,5%) pacientams, vartojusiems efavireno. Pacientų, kuriems buvo mažiausiai vienas 3-ojo arba 4-ojo laipsnio su kepenimis susijusio toksinio poveikio laboratorinių tyrimų duomenims, procentas buvo toks: 2 kartus per parą vartojusių nevirapino – 8,3%, vartojusių efavireno – 4,5%. Pacientų, kuriems buvo 3-ojo arba 4-ojo laipsnio su kepenimis susijusio toksinio poveikio laboratorinių tyrimų duomenims ir gretutinė hepatito B arba hepatito C viruso infekcija, procentas buvo toks: 2 kartus per parą vartojusių nevirapino – atitinkamai 6,7% ir 20%, vartojusių efavireno – atitinkamai 5,6% ir 11,1%.

2NN trijų metų stebėjimo tyrimas

Tai retrospektyvus daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo lygintas 3 metų antivirusinis gydymo Viramune ar efavirenu kartu su stavudinu ir lamivudinu veiksmingumas 2NN tyrime dalyvavusiems pacientams nuo 49 iki 144 savaitės. 2NN tyrime dalyvavusieji pacientai, kurie baigus 48 savaitių gydymą, vis dar buvo aktyviai stebimi ir gydomi tyrimą atliekančioje klinikoje, buvo paprašyti dalyvauti šiame tyrime. Pirmąją vertinamoji baigtis (pacientų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, procentas) ir antraeilės vertinamosios baigtys bei pagrindinis gydymas buvo tokie patys kaip 2NN tyrimo metu.

Šio tyrimo metu dokumentuotas pastovus atsakas į Viramune mažiausiai 3 metus. Atsižvelgiant į gydymo neveiksmingumą, gydymo Viramune 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, ir gydymo efavirenu biologinis ekvivalentiškumas įrodytas 10% ribose. Tiek pirmąją ($p = 0,92$), tiek antraeilės vertinamosios baigtys statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo efavirenu ar du kartus per parą vartojama Viramune 200 mg doze neparodė.

Tyrimai su gydytais pacientais

Tyrimas NEFA

Tyrimas NEFA yra kontrolinis, žvalgomasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriuo vertinti gydymo būdai pacientams, kai gydymo režimas proteazės inhibitoriumi keistas gydymu Viramune, efavirenzu arba abakaviru.

Tyrimui atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 460 suaugusių žmonių, vartojančių du nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorius ir mažiausiai vieną PI, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija mažiausiai paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu buvo mažesnė negu 200 kopijų/ml, kuriems gydymas PI buvo pakeistas Viramune (155 pacientams), efavirenzu (156 pacientams) arba abakaviru (149 pacientams).

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo mirtis, progresavimas į įgytą imunodeficito sindromą arba ŽIV-1 RNR koncentracijos padidėjimas iki 200 kopijų/ml arba daugiau.

12 mėnesių Kaplan-Meier įvertis dėl vertinamosios baigties pasiekimo tikėtimumo Viramune vartojusių tiriamųjų grupėje buvo 10%, vartojusių efavirenzo grupėje – 6%, vartojusių abakaviro grupėje – 13% (ITT analizės duomenimis $P = 0,1$).

Abakaviru gydytiems pacientams bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo reikšmingai mažesnis (pasireiškė 61 pacientui, t. y. 41%), negu gydytiems nevirapinu (pasireiškė 83 pacientams, t. y. 54%) arba efavirenzu (pasireiškė 89 pacientams, t. y. 57%). Dėl nepageidaujamų reiškinių abakaviro vartojimą reikėjo nutraukti reikšmingai mažesniai tiriamųjų skaičiui (9 pacientams, t. y. 6%), negu nevirapino (26 pacientams, t. y. 17%) arba efavirenzo (27 pacientams, t. y. 17%).

Užkrėtimas ŽIV perinataliniu laikotarpiu

Viramune vartojimas užsikrėtimo ŽIV perinataliniu laikotarpiu atžvilgiu buvo tiriamas gausiais tyrimais, daugiausia HIVNET 012 tyrimu. Šis tyrimas atskleidė, kad Viramune gydytoje grupėje nuo vienos nevirapino dozės užsikrėtimas buvo reikšmingai retesnis (13,1%; $n = 310$), palyginti su 25,1% ($n = 308$) kraštutiniai trumpai zidovudinu gydyta grupe ($p = 0,00063$). Monoterapija Viramune buvo susijusi su atsparumo NNATI pasireiškimu. Motinos ar kūdikio pavartota viena nevirapino dozė gali lemti mažesnę veiksmingumą, jeigu vėliau, t. y. per 6 mėn. arba mažiau, šiems pacientams pradedamas taikyti ŽIV gydymo būdas naudojant nevirapiną. Kitus antiretrovirusinius preparatus derinant su viena nevirapino doze, atsparumo nevirapinui pasireiškimas suretėja. Jeigu kitų antiretrovirusinių preparatų yra, vieną Viramune dozę reikia derinti su kitais veiksmingais antiretrovirusiniais preparatais (kaip rekomenduojama tarptautiniu mastu pripažintose gairėse).

Klinikinė šių duomenų reikšmė europiečių populiacijai netirta. Be to, tuo atveju, kai vertikali ŽIV-1 infekcijos transmisijos profilaktikai vartojama viena Viramune dozė, motinai ir jos kūdikiui toksinio poveikio kepenims rizikos atmesti negalima.

Vaikų populiacija

48 savaičių trukmės Pietų Afrikos Respublikoje atlikto tyrimo BI 1100.1368 rezultatų analizės duomenys patvirtino, kad anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti vaikai gerai toleravo 4 / 7 mg/kg kūno svorio bei 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto nevirapino dozę ir ji jiems buvo veiksminga. 48 gydymo savaitę ženklus CD4+ ląstelių procento pagerėjimas buvo stebimas tiek vieną, tiek kitą dozę vartojusių vaikų organizme. Be to, ir vienas, ir kitas dozavimo būdas buvo veiksmingas mažinant virusų kiekį. Netikėtų preparato saugumo duomenų šio 48 savaičių tyrimo metu negauta nei vieną, nei kitą dozę vartojusių tiriamųjų grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Įrodyta, kad biologinis Viramune tablečių ir geriamosios suspensijos prieinamumas yra vienodas, vadinasi, šias farmacines formas viena kita keisti galima, jeigu vartojama ne didesnė kaip 200 mg jų dozė.

Absorbicija. Išgerto nevirapino tiek sveikų savanorių, tiek ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių žmonių organizme rezorbuojama > 90 %. Sveikų suaugusių žmonių (n = 12), išgėrusių vienkartinę 50 mg dozę, organizme absoliutus biologinis nevirapino prieinamumas buvo toks: iš 50 mg tablečių – 93 ± 9 %, iš geriamojo tirpalo – 91 (±) 8 %. Išgėrus vieną 200 mg dozę, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje, t. y. 2(±0,4) µg/ml (7,5 µM), atsiranda po 4 val. Kartotinių 200 – 400 mg paros dozių, didžiausios nevirapino koncentracijos didėjimo priklausomumas nuo dozės yra linijinis. Paskelbti spaudoje 20 ŽIV užsikrėtusių pacientų tyrimų duomenys rodo, jog vartojant po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą, tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, C_{max} būna 5,74 µg/ml (5,00 – 7,44), C_{min} – 3,73 µg/ml (3,20 – 5,08), AUC – 109,0 h·µg/ml (96,0 – 143,5). Kitoje publikacijoje patvirtinami šie duomenys. Pacientams, kurių kraujyje mažiausia nevirapino koncentracija yra didesnė negu 3,5 µg/ml, nevirapinas gali išlikti ilgiau veiksmingas.

Pasiskirstymas. Nevirapinas yra lipofilinis preparatas, esant fiziologiniam pH jis būna beveik nejonizuotas. Suleidus jo sveikiems suaugusiems žmonėms į veną, tariamasis pasiskirstymo tūris (V_{dss}) yra 1,21 (±0,09) l/kg, vadinasi, žmogaus organizme jis pasiskirsto plačiai. Nevirapinas lengvai prasiskverbia per placentą, patenka į motinos pieną. Kai koncentracija kraujo plazmoje yra 1 – 10 µg/ml, apie 60 % nevirapino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Žmogaus (n = 6) cerebrospinaliniame skystyje nevirapino koncentracija būna 45 (±5) % tos, kuri yra plazmoje. Tai apytiksliai atitinka neprisijungusį prie kraujo baltymų vaistinio preparato kiekį.

Biotransformacija ir eliminacija. Tyrimais *in vivo* (su žmonėmis) ir *in vitro* (su žmogaus kepenų mikrosomomis) nustatyta, kad daug nevirapino metabolizuoja (oksiduoja) P 450 sistema: atsiranda kelių rūšių hidroksilintų metabolitų. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog oksidaciniame metabolizme daugiausia dalyvauja citochromo P 450 sistemos CYP3A izofermentai, o kitų fermentų reikšmė yra antraeilė. Išskiriamas iš organizmo nustatinėtas tyrimu, kuriame dalyvavo 8 sveiki vyrai, vartoję po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą tol, kol koncentracija tapo pusiausvyrinė, o po to gėrę vieną 50 mg žymėto ¹⁴C-nevirapino dozę. Nustatyta, jog iš organizmo išsiskyrė 91,4 ± 10,5 % radioaktyvios dozės: (81,3 ± 11,1 %) išsiskyrė su šlapimu, šiek tiek (10,1 ± 1,5 %) – su išmatomis. Daugiau negu 80 % su šlapimu išskiriamo radioaktyvumo buvo susijusio su hidroksilintų metabolitų gliukuronidų konjugatais. Vadinasi, žmogaus organizme nevirapino biotransformacija ir eliminacija vyksta dalyvaujant citochromo P 450 metabolizmui, gliukuronidų konjugacijai ir gliukuronintų metabolitų išskiriami pro inkstus. < 5 % su šlapimu išskiriamo radioaktyvumo (< 3 % dozės) buvo susiję su nepakitusiu preparatu, vadinasi, išskiriamas pro inkstus nevirapino eliminacijai mažai reikšmingas.

Įrodyta, kad nevirapinas indukuoja kepenų citochromo P 450 sistemos metabolizme dalyvaujančius fermentus. Preparato vartojant 2 - 4 savaites po 200 – 400 mg per parą, dėl autoindukcijos jo klirensas, palyginti su vienkartinės dozės klirensu, pagreitėja 1,5 - 2 kartus. Be to, dėl indukcijos sutrumpėja galutinės pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje: išgėrus vieną 200 – 400 mg dozę, jis yra 45 val., o vartojant šią dozę kartotinai – 25 – 30 val.

Sutrikusi inkstų funkcija. Vienkartinės nevirapino dozės farmakokinetika nustatinėta 23 pacientų, sergančių lengvu (50 ≤ CL_{Cr} < 80 ml/min.), vidutinio sunkumo (30 ≤ CL_{Cr} < 50 ml/min.) arba sunkiu (CL_{Cr} < 30 ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumu arba galutine inkstų ligos stadija, dėl kurios ligoniui būtina dializė, ir 8 pacientų, kurių inkstų funkcija normali (CL_{Cr} > 80 ml/min.), organizme. Tyrimų rezultatai rodo, jog inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus) pastebimos įtakos nevirapino farmakokinetikai nedaro, tačiau galutine inkstų ligos stadija sergančių ligonių, kuriems būtina dializė, organizme nevirapino AUC savaitinės ekspozicijos metu buvo 43,5 % mažesnis. Be to, jų kraujo plazmoje buvo susikaupusių nevirapino hidroksilintų metabolitų. Tyrimų rezultatai rodo, jog po kiekvienos dializės pavartojus papildomą 200 mg Viramune dozę, kompensuojamas dializės sukeliamas nevirapino klirenso pokytis. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 20 ml/min., nevirapino dozės keisti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija. Tyrimu, atliktu tuo metu, kai preparato apykaita pusiausvyrinė, lyginta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka farmakokinetikai 46 pacientų, sergančių lengva (n = 17; *Ishak* balai 1 – 2),

vidutinio sunkumo ($n = 20$; *Ishak* balai 3 – 4) arba sunkia ($n = 9$; *Ishak* balai 5 – 6; 8 pacientams *Child-Pugh A*, 1 pacientu *Child-Pugh* duomenys nenustatyti) kepenų fibroze, organizme.

Tyrimė dalyvavusiems pacientams vidutiniškai 3,4 m. buvo taikomas antiretrovirusinis gydymas, kurio metu tiriamieji prieš farmakokinetikos tyrimą ne trumpiau kaip 6 savaites 2 kartus per parą gėrė 200 mg VIRAMUNE dozę. Šio tyrimo metu po kartotinių dozių pavartojimo nevirapino ir penkių jo oksidacinių metabolitų farmakokinetika nekito.

Vis dėlto maždaug 15 % tokių kepenų fibroze sergančių pacientų organizme mažiausia nevirapino koncentracija kraujyje buvo didesnė negu 9 ng/ml (2 kartus didesnė už mažiausią įprastinę koncentraciją). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatsiranda toksinio vaistinio preparato poveikio požymių.

Vienos 200 mg nevirapino dozės farmakokinetikos tyrimo ŽIV neužsikrėtusių pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* $n = 6$, *Child-Pugh B* $n = 4$) metu vieno *Child-Pugh B* tiriamojo, kuriam buvo ascitas, organizme nustatytas reikšmingas nevirapino AUC padidėjimas, rodantis, kad pacientams, kurių kepenų funkcija blogėja ir yra ascitas, gali kilti nevirapino kaupimosi sisteminėje kraujotakoje rizika. Kadangi vartojant kartotines dozes nevirapinas indukuoja savo paties metabolizmą, šių vienos dozės tyrimų rezultatai kepenų sutrikimo įtakos kartotinių dozių farmakokinetikai gali neatspindėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis ir senyvi pacientai

Daugianacionalinio 2NN tyrimo metu populiacijos farmakokinetika nustatinėta 1077 pacientų, iš kurių 391 buvo moteris, organizme. Moterų organizme nevirapino klirensas buvo 13,8 % mažesnis negu vyrų. Manoma, kad toks skirtumas klinikai nėra reikšmingas. Kadangi kūno svoris ir kūno masės indeksas (KMI) nevirapino klirensui įtakos nedaro, lyties įtakos kūno paviršiaus plotu paaiškinti negalima. ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių organizme nevirapino farmakokinetika nuo amžiaus (tirti 19 - 68 metų ligoniai) ir rasės (tirti juodaodžiai, baltaodžiai ir Lotynų Amerikos gyventojai) nepriklauso. Vyresnių nei 65 metų žmonių organizme nevirapino farmakokinetika specialiais tyrimais nenustatinėta.

Vaikų populiacija

Pateikti nevirapino farmakokinetikos duomenys buvo gauti iš dviejų pagrindinių šaltinių: Pietų Afrikos Respublikoje atlikto 48 savaičių trukmės pediatrijo tyrimo (BI 1100.1368), kuriame dalyvavo 123 ŽIV-1 užkrėsti 3 mėn. – 16 metų vaikai, negydyti antiretrovirusiniais preparatais, ir bendros penkių vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų, apimančių 495 pacientus, kurių amžius nuo 14 parų iki 19 metų, analizės.

Farmakokinetikos tyrimų 0,77 – 13,7 metų 33 pacientų, kuriems buvo dažnai imti mėginiai, organizme duomenys rodo, kad nevirapino klirensas didėja su amžiumi ir atitinkamai kūno paviršiaus ploto didėjimui. Vartojant 150 mg/m² kūno paviršiaus nevirapino dozę 2 kartus per parą (po 2 savaičių įvadinio gydymo – 150 mg/m² kūno paviršiaus dozę 4 kartus per parą), geometrinė vidutinės arba vidutinės mažiausios koncentracijos reikšmė būna 4 – 6 mikrogramai/ml (remiamasi suaugusių žmonių tyrimų duomenimis). Be to, nustatyta, kad mažiausia nevirapino koncentracija yra panaši, tiek dozuojant vienu, tiek kitu būdu.

Bendra vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų 245, 356, 366, 377 ir 403 analizė leido įvertinti farmakokinetiką šiuose PACTG tyrimuose dalyvavusių mažesnių nei 3 mėn. vaikų ($n = 17$) organizme. Šių tiriamųjų kraujo plazmoje nevirapino koncentracija neperžengė koncentracijos suaugusių žmonių ir kitų vaikų organizme ribų, tačiau atskirų pacientų, ypač 2 mėnesių kūdikių, organizme kito daugiau.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iiklinikinių tyrimų duomenys kitokio specifinio pavojaus, negu buvo pastebėtas klinikinių tyrimų metu, žmogui nerodo. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu žiurkėms ir pelėms nevirapinas skatino kepenų auglių

atsiradimą. Manoma, jog šis poveikis daugiau priklauso ne nuo genotoksinio poveikio, bet greičiausiai nuo stiprios kepenų fermentų indukcijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Povidonas K 25
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pradinio gydymo pakuotė

Polivinilchlorido (PVC) ir aliuminio folijos prastumiamos lizdinės plokštelės (plokštelėje yra 7 tabletės).

Dėžutė, kurioje yra 2 lizdinės plokštelės (14 tablečių).

Palaikomojo gydymo pakuotė

Polivinilchlorido (PVC) ir aliuminio folijos prastumiamos lizdinės plokštelės (plokštelėje yra 10 tablečių).

Dėžutė, kurioje yra 6 arba 12 lizdinių plokštelių (60 arba 120 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/001 (60 tablečių)
EU/1/97/055/003 (120 tablečių)
EU/1/97/055/004 (14 tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. vasario 5 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 50 mg/5 ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 10 mg nevirapino (*nevirapinum*) (hemihidrato pavidalu).

Kiekviename 240 ml Viramune geriamosios suspensijos buteliuke yra 2,4 g nevirapino (hemihidrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 150 mg sacharozės, 162 mg sorbitolio, 1,8 mg metilo parahidroksibenzoato ir 0,24 mg propilo parahidroksibenzoato.

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija.

Suspensija yra balta arba balkšva, homogeniška.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Viramune derinyje su kitais antivirusiniais vaistinėmis preparatais skirtas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) užsikrėtusiems suaugusiems, paaugliams ir bet kokio amžiaus vaikams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Tyrimų metu ligoniai daugiausia buvo gydyti Viramune kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI). Vėlesnis gydymas po terapijos Viramune turi būti paremtas klinicine patirtimi ir atsparumo tyrimais (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Viramune turi paskirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

16 metų ir vyresni pacientai

Pirmąsias 14 parų rekomenduojama gerti po 20 ml (200 mg) Viramune geriamosios suspensijos kartą per parą (toks įvadinis laikotarpis būtinas, kadangi taip vartojant rečiau išberia), vėliau – po 20 ml (200 mg) geriamosios suspensijos 2 kartus per parą, derinant su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.

Viramune tiekiamas ir 200 mg tabletėmis, skirtomis 16 metų ir vyresniems pacientams arba vyresniems vaikams, ypač paaugliams, kurie sveria 50 kg arba daugiau arba kurių kūno paviršiaus plotas yra didesnis kaip 1,25 m².

Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena per 8 val., praleistą dozę jis turi išgerti kuo greičiau. Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena praėjus daugiau negu 8 val., kitą dozę jis turi gerti įprastiniu laiku.

Dozės nustatymo aptarimas

Jeigu per 14 parų įvadinio gydymo 200 mg paros doze (vaikams – 4 mg/kg kūno svorio arba 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto) išberia odą, Viramune dozės negalima didinti tol, kol išbėrimas neišnyks. Jeigu atsiranda atskiras išbėrimas, pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama doze gydyti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Pacientai, kurie nevirapino vartojimą nutraukė daugiau negu 7 paroms, gydymą juo turi atnaujinti laikydamiesi rekomenduojamo dozavimo ir 2 savaičių įvadinio gydymo laikotarpio.

Apie toksinį poveikį, dėl kurio Viramune vartojimą reikia nutraukti, žr. 4.4 skyrių.

Senyvi pacientai

Specifinių nevirapino poveikio vyresniems nei 65 metų pacientams tyrimų neatlikta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir dėl to būtina dializė, po kiekvienos dializės procedūros rekomenduojama išgerti papildomą 200 mg nevirapino dozę. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 20 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*, žr. 4.3 skyrių), nevirapinu gydyti negalima. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Didesnė negu 400 mg paros doze negalima gydyti jokio paciento. Vaikams Viramune dozę galima nustatyti atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP) arba kūno svorį, kaip nurodyta žemiau. Bet kokio amžiaus vaikams rekomenduojama geriamoji dozė, apskaičiuota pagal Mosteller formulę, yra 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto. Pirmas dvi savaites ją reikia gerti kartą per parą, po to 150 mg/m² – 2 kartus per parą.

Apskaičiuotas Viramune geriamosios suspensijos (5 mg/5 ml) kiekis, kurį reikia gerti vaikams, gydomiems 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze, nurodytas lentelėje.

KPP (m²)	Kiekis (ml)
0,8 – 0,25	2,5
0,25 – 0,42	5
0,42 – 0,58	7,5
0,58 – 0,75	10
0,75 - 0,92	12,5
0,92 – 1,08	15
1,08 – 1,25	17,5
1,25+	20

$$\text{Mosteller formulė: } KPP (m^2) = \sqrt{\frac{\text{ūgis (cm)} \times \text{svoris (kg)}}{3600}}$$

Mažesniems negu 8 metų vaikams rekomenduojamas dozavimas, apskaičiuotas atsižvelgiant į kūno svorį, yra toks: pirmos 2 savaitės – 4 mg/kg kūno svorio dozė kartą per parą, po to – 7 mg/kg kūno svorio dozė 2 kartus per parą. 8 metų ir vyresniems vaikams rekomenduojama pirmas 2 savaites 4 mg/kg kūno svorio dozė gerti kartą per parą, po to – 2 kartus per parą.

Apskaičiuotas Viramune geriamosios suspensijos (5 mg/5 ml) kiekis, kurį reikia gerti vaikams po 2 savaičių įvadinio gydymo, nurodytas lentelėje.

< 8 m. vaikų, kuriems reikia gerti 7 mg/kg kūno svorio dozę, kūno svoris (kg)	≥ 8 m. vaikų, kuriems reikia gerti 4 mg/kg kūno svorio dozę, kūno svoris (kg)	Kiekis (ml)
1,79 – 5,36	3,13 – 9,38	2,5
5,36 – 8,93	9,38 – 15,63	5
8,93 – 12,5	15,63 – 21,88	7,5
12,5 – 16,07	21,88 – 28,12	10
16,07 – 19,64	28,12 – 34,37	12,5
19,64 – 23,21	34,37 – 40,62	15
23,21 – 26,79	40,62 – 46,88	17,5
26,79+	46,88+	20

Reikia dažnai tikrinti visų geriamąją Viramune suspensiją gydomų jaunesnių negu 16 metų pacientų kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą, kad būtų galima nustatyti, ar nereikia keisti dozės.

Vartojimo metodas

Svarbu išgerti visą atseiktą Viramune geriamosios suspensijos dozę. Tai galima padaryti naudojantis matavimo švirškštu. Jeigu naudojamas kitas dozatorius (pvz., taurelė arba arbatinis šaukštelis, jei reikia atseikėti didesnę dozę), ją būtina gerai praskalauti vandeniu ir šį skalavimo vandenį taip pat sugirdyti pacientui. Viramune galima gerti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems jį reikėjo visam laikui nutraukti dėl sunkaus išbėrimo, išbėrimo, susijusio su bendraisiais simptomais, padidėjusio jautrumo reakcijų ar nevirapino sukkelto hepatito.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) arba ASAT arba ALAT kiekis prieš gydymą > 5 VNR (viršutinė normos reikšmė). Gydyti negalima tol, kol ASAT ar ALAT kiekis netaps < 5 VNR.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems ankstesnio gydymo nevirapinu metu ASAT arba ALAT kiekis buvo > 5 VNR ir kuriems atnaujinus gydymą nevirapinu, atsinaujino kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų vartojimas kartu, kadangi gali sumažėti nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ir dėl to susilpnėti jo klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viramune reikia vartoti tik kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Kaip vieninteliu aktyviu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu Viramune gydyti negalima, kadangi įrodyta, kad monoterapija bet koku antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu lemia virusų atsparumą.

Pirmosios 18 gydymo nevirapinu savaitių yra kritinis laikotarpis, kurio metu pacientą būtina atidžiai stebėti, kad būtų galima atskleisti sunkių ir gyvybei pavojingų odos reakcijų (įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą [SJS] bei toksinę epidermio nekrolizę [TEN]) ir sunkaus hepatito arba kepenų nepakankamumo galimą pasireiškimą. Kepenų ir odos reakcijų rizika yra didžiausia pirmąsias 6 gydymo savaites. Vis dėlto bet kokio kepenų reiškinio rizika išlieka ir praėjus šiam periodui, todėl paciento būklę reikia ir toliau dažnai įvertinti. Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (suaugusioms moterims >250 ląstelių/mm³, suaugusiems vyrams >400 ląstelių/mm³) pradedant gydyti nevirapinu yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika, jeigu pradedant gydyti nevirapinu paciento kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, t.y., koncentracija yra ≥ 50 kopijų/ml. Kadangi kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų metu sunkus ir gyvybei pavojingas toksinis poveikis kepenims pasireiškė daugiausia pacientams, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, todėl suaugusių moterų, kurių CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 250 ląstelių/mm³, ar suaugusių vyrų, kurių CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 400 ląstelių/mm³, ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, pradėti gydyti nevirapinu negalima, nebent gydymo nauda persvertų riziką. Kai kuriais atvejais kepenų pažeidimas progresavo nepaisant gydymo nutraukimo. Pacientai, kuriems atsiranda hepatito požymių ir simptomų, pasireiškia sunki odos reakcija ar padidėjusio jautrumo reakcija, nevirapino vartojimą turi nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos iširtų. Po to, kai pasireiškė sunkios kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcijos, vėl pradėti gydyti nevirapinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Būtina tiksliai nustatyti dozę, ypač vartojamą 14-os parų įvadinio laikotarpio metu (žr. 4.2 skyrių).

Odos reakcijos

Gydant nevirapinu, dažniausiai per pirmas 6 gydymo savaites, pasireiškė sunkios, gyvybei pavojingos, net mirtinos odos reakcijos, tarp jų ir *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir padidėjusio organizmo jautrumo reakcijos, pasireiškusios išbėrimu, bendraisiais simptomais bei vidaus organų pažeidimu. Pirmąsias 18 gydymo savaitių pacientus būtina atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tik išbėrimas, būtina atidėti ligonio priežiūra. Jei atsiranda sunkus išbėrimas arba išbėrimas, susijęs su bendraisiais simptomais (pvz., karščiavimu, pūslių atsiradimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ar sąnarių skausmu arba bendrojo pobūdžio negalavimu), įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, nevirapino vartojimą visada būtina nutraukti. Nevirapino vartojimą būtina nutraukti ir prasidėjus padidėjusio organizmo jautrumo reakcijai, pasireiškiančiai išbėrimu, bendraisiais simptomais ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant didesnę nei rekomenduojama Viramune dozę, gali didėti odos reakcijų, pvz., *Stevens-Johnson*'o sindromo bei toksinės epidermio nekrolizės, dažnis ir sunkumas.

Pacientams, kuriems pasireiškė su Viramune vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo raudoniolizės atvejų.

Nustatyta, jog kartu vartojamas prednizonas (40 mg paros dozė, vartojama pirmųjų 14 gydymo Viramune parų laikotarpiu) su nevirapinu susijusio odos išbėrimo dažnio nemažina ir gali būti susijęs su išbėrimo pirmųjų 6 gydymo nevirapinu savaitių laikotarpiu dažnio ir sunkumo padidėjimu.

Kai kurie sunkių odos reakcijų rizikos veiksniai nustatyti. Tai gali būti ir nesilaikymas pirmas 14 gydymo parų nustatyto dozavimo, t. y. vartoti 200 mg dozę kartą per parą, ir gerokai pavėluotas kreipimasis į gydytoją nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Moterims išbėrimo rizika yra didesnė negu vyrams tiek gydant nevirapinu, tiek ir kitokiais antiretrovirusiniais preparatais.

Pacientus būtina įspėti, kad išbėrimas yra pagrindinis toksinio nevirapino poveikio požymis. Reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiam išbėrimui, būtina skubiai informuoti gydytoją ir kad į jį nuo išbėrimo simptomų pasireiškimo pradžios reikia kreiptis nedelsiant. Dažniausiai su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas pasireiškia per pirmąsias 6 gydymo savaites, vadinasi, šiuo laikotarpiu būtina atidžiai stebėti, ar jis neatsiranda. Pacientams būtina paaiškinti, kad jei atsiranda bet koks išbėrimas per pirmąsias 14 gydymo parų, vaisto dozė nebus didinama tol, kol neišnyks išbėrimas. Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama dozė gydyti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Atsiradus sunkiam išbėrimui ar išbėrimui, susijusiam su bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, pūsliu išbėrimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ir sąnarių skausmu, bendrojo pobūdžio negalavimu, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos iširtų. Tokiems ligoniams atnaujinti gydymą nevirapinu draudžiama.

Įtarus, jog pacientui atsirado su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu ASAT arba ALAT kiekis vidutiniškai ar labai padidėjęs ($> 5\text{VNR}$), nevirapino vartojimą reikia visai nutraukti.

Jeigu prasideda padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, pasireiškianti išbėrimu ir bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, sąnarių ar raumenų skausmu, limfmazgių padidėjimu ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu, nevirapino vartojimą būtina visai nutraukti ir daugiau nebeatnaujinti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų reakcijos

Nevirapinu gydomiems ligoniams pasitaikė sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą, atvejų. Pirmos 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl pacientą būtina atidžiai stebėti. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis kepenų reakcijų pasireiškimo rizika yra didžiausia. Nepageidaujamų reiškinių kepenims pavojus išlieka ir praėjus minėtam laikotarpiui, todėl pacientą dažnai reikia tirti ir tolesnio gydymo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškė su nevirapino vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo rbdomiolizės atvejų.

Jeigu ASAT arba ALAT kiekis yra $\geq 2,5$ VNR ir/arba žmogus serga dar ir hepatitu B arba (ir) hepatitu C, gydymo antiretrovirusiniais preparatais, įskaitant nevirapiną metu yra didesnė nepageidaujamų kepenų reakcijų pasireiškimo rizika.

Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti nevirapinu anksčiau negydytiems pacientams yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Gydymo nevirapinu metu moterims simptominių, dažnai susijusių su išbėrimu, kepenų reiškinių rizika yra 3 kartus didesnė negu vyrams (5,8%, palyginti su 2,2%), o anksčiau negydytiems bet kokios lyties pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti nevirapinu, yra didesnė simptominių kepenų reiškinių rizika. Retrospektyvinės apžvalgos, daugiausiai pacientų, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, duomenimis, moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra >250 ląstelių/mm³, simptominių nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika yra 12 kartų didesnė, negu moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra < 250 ląstelių/mm³ (11%, palyginti su 0,9%). Rizikos padidėjimas stebėtas vyrams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir CD4 ląstelių kiekis >400 ląstelių/mm³ (6,3%, palyginti su 1,2% vyrams, kurių CD4 ląstelių kiekis < 400 ląstelių/mm³). Pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nenustatomas virusų kiekis (t. y. <50 kopijų/ml.), šio toksinio poveikio rizikos padidėjimo, paremto CD4 ląstelių kiekio slenksčiu, nenustatyta.

Ligoniams reikia paaiškinti, kad kepenų reakcijos yra pagrindinis toksinis nevirapino poveikis, todėl pirmąsias 18 gydymo savaitių būtina atidi gydytojo priežiūra. Juos būtina informuoti, kad atsiradus simptomų, rodančių, jog gali būti hepatitas, nevirapino vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis padarytų tyrimus, įskaitant ir kepenų funkcijos tyrimus.

Kepenų funkcijos stebėseną

Prieš pradėdant gydyti nevirapinu ir tinkamais intervalais gydymo metu, reikia atlikti biocheminius tyrimus, kurie apima kepenų funkcijos tyrimus.

Gydant nevirapinu, stebėti kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčiai, kai kurie jų atsirado jau per pirmas kelias gydymo savaites.

Dažnai būna besimptomis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, tačiau tai nebūtinai reiškia, kad draudžiama vartoti nevirapino. Dėl besimptomio gama gliutamilttransferazės (GGT) kiekio padidėjimo kraujyje toliau gydyti nevirapinu nedraudžiama.

Pirmus 2 gydymo mėnesius kepenų funkciją reikia tirti kas 2 savaites, po to trečią mėnesį ir reguliariai tolesnio gydymo metu. Kepenų funkcijos tyrimus būtina atlikti ir tuo atveju, jeigu atsiranda hepatito ar (ir) organizmo jautrumo padidėjimo požymių.

Jeigu prieš gydymą arba gydymo metu ALAT arba ASAT aktyvumas tampa $\geq 2,5$ VNR, kepenų funkciją reikia tirti dažniau reguliarių apsilankymų pas gydytoją metu. Pacientų, kurių organizme prieš gydymą ASAT arba ALAT aktyvumas yra > 5 VNR, nevirapinu gydyti draudžiama tol, kol jis netaps < 5 VNR (žr. 4.3 skyrių).

Gydytojas ir pacientas turi žinoti, kad hepatito prodromo simptomai ir požymiai yra anoreksija, pykinimas, gelta, bilirubinemija, betulžės išmatos, hepatomegalija arba kepenų jautrumas. Pacientą būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu minėtų simptomų atsiranda, būtina tuoj pat kreiptis į gydytoją.

Jeigu gydymo metu ASAT arba ALAT kiekis padidėja > 5 VNR, nevirapino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Jei ASAT ir ALAT kiekis tampa toks, koks buvo prieš gydymą, neatsiranda hepatito simptomų ir požymių, išbėrimo, bendrųjų simptomų ar kitokių požymių, rodančių, organų funkcijos sutrikimą, kai kuriems pacientams gydymą nevirapinu gali būti įmanoma atnaujinti, tačiau tokiu atveju pirmas 14 parų reikia vartoti po 200 mg per parą, vėliau – po 400 mg. Tokiems ligoniams reikia dažniau tirti kepenų funkciją. Jeigu kepenų funkcijos tyrimo duomenys vėl rodo nukrypimą nuo normos, nevirapino vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Jeigu prasideda hepatitas, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, gelta ir laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiais (pavyzdžiui, nurodantiems vidutinišką arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (išskyrus GGT kiekio pokytį)), nevirapino vartojimą būtina nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems gydymas buvo nutrauktas dėl nevirapino sukulto hepatito, gydymą Viramune atnaujinti draudžiama.

Kepenų ligos

Viramune saugumas ir veiksmingumas žmonėms, kuriems yra reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti. Viramune draudžiama vartoti ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) (žr. 4.3 skyrių). Farmakokinetikos tyrimų rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B*), nevirapino reikia skirti atsargiai. Kelis antiretrovirusinius vaistinius preparatus vartojantiems ligoniams, sergantiems dar ir lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C, yra didesnė sunkių, net mirtinų, nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Jeigu ligonį reikia gydyti ir antivirusiniais vaistiniaisiais preparatais nuo hepatito B arba hepatito C, reikia susipažinti su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Keliais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems jau prieš gydymą buvo kepenų funkcijos pakenkimai, įskaitant aktyvų lėtinį hepatitą, dažniau būna kepenų funkcijos sutrikimai, todėl tokius ligonius būtina tinkamu būdu stebėti. Jeigu atsiranda duomenų, rodančių, kad kepenų liga sunkėja, gydymą reikia laikinai arba visiškai nutraukti.

Kiti įspėjimai

Kai kuriems ŽIV neužsikrėtusiems žmonėms, kurie daugkartines Viramune dozes vartojo užsikrėtimo profilaktikai po patirtos ekspozicijos (PEP) (tokia indikacija neįteisinta), pasireiškė sunkus toksinis poveikis kepenims, įskaitant ir funkcijos nepakankamumą, dėl kurio kepenis reikėjo persodinti. Specifiniais tyrimais Viramune vartojimas, ypač ilgalaikis, PEP atveju nenustatinėtas, todėl griežtai varžomas.

Nevirapinas, vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių neišgydo, todėl jiems gali pasireikšti su ŽIV-1 infekcijos progresavimu susijusios ligos, tarp jų ir oportunistinės infekcijos.

Viramune gydomoms moterims pastojimo kontrolei naudoti vien hormoninį, tačiau kitokį negu depo-medroksiprogesterono acetato (DMPA), kontracepcijos būdą negalima, kadangi nevirapinas gali sumažinti hormoninių vaistinių preparatų koncentraciją kraujo plazmoje. Dėl minėtos priežasties ir dėl to, kad sumažėtų partnerio užkrėtimo ŽIV-1 galimybė, lytinių santykių metu rekomenduojama naudotis užtvarinės kontracepcijos būdu (pvz., prezervatyvu). Jeigu nevirapinu gydoma moteris vartoja postmenopauzinių hormoninių preparatų, būtina sekti jų sukeltą terapinį poveikį.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia tirti remiantis patvirtintomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikinių tyrimų metu Viramune vartojimas buvo susijęs su didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekio padidėjimu ir bendro cholesterolio su DTL cholesteroliu santykio pagerėjimu. Vis dėlto kadangi specifinių tyrimų neatlikta, klinikinė minėtų pokyčių įtaka nežinoma. Be to, nebuvo įrodyta, kad Viramune sukelia gliukozės apykaitos sutrikimus.

Kaulų nekrozė. Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Turimi farmakokinetikos duomenys rodo, kad rifampicino ir nevirapino kartu vartoti nerekomenduojama. Be to, nerekomenduojama vartoti toliau išvardytų medikamentų su sudėtiniais junginiais su Viramune: efavirenzo, ketokonazolo, etravirino, rilpivirino, elvitegraviro (kartu su kobicistatu), atazanaviro (kartu su ritonaviru), fosamprenaviro (jei kartu nevirapino dozėmis) (žr. 4.5 skyrių).

Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija, todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Reikia atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus.

Jautrumo padidėjimas

Sacharozė. 1 ml Viramune geriamosios suspensijos yra 150 mg sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Sorbitolis. 1 ml Viramune geriamosios suspensijos yra 162 mg sorbitolio. Šio vaistinio preparato negalima vartoti ar duoti pacientams, kuriems nustatytas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN).

Metilo parahidroksibenzoatas, propilo parahidroksibenzoatas. Viramune geriamosios suspensijos sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato, galinčių sukelti alerginę reakciją (galbūt vėlyvąją).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nevirapinas sužadina CYP 3A ir gali sužadinti CYP 2B6. Stipriausias sužadinimas pasireiškia praėjus 2 – 4 savaitėms nuo gydymo daugkartinėmis dozėmis pradžios.

Kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja šie fermentai, koncentracija kraujo plazmoje gali būti mažesnė. Rekomenduojama atidžiai sekti kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja P 450 fermentai, terapinį veiksmingumą.

Maistas, antacidiniai preparatai bei vaistiniai preparatai, kuriuose yra šarminio buferio, nevirapino absorbcijos neveikia.

Sąveikos duomenys pateikiami kaip geometrinis vidurkis su 90% pasikliautiniu intervalu (90% PI), jeigu šie duomenys nustatyti. N – nenustatomas, ↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – poveikis nepasireiškė.

Vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Sąveika	Patarimai dėl derinimo
PRIEŠINFEKGINIAI		
Antiretrovirusiniai		
NATI		
Didanozinas 100-150 mg 2 kartus per parą	Didanozino AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosino C _{min} N Didanosino C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Emtricitabinas	Emtricitabinas nėra žmogaus CYP 450 fermento inhibitorius.	Viramune ir emtricitabino galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Abakaviras	Žmogaus kepenų mikrosomose abakaviras neslopina citochromo P450 izoformų.	Viramune ir abakaviro galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Lamivudinas 150 mg 2 kartus per parą	Tariamo lamivudino klirensu ir pasiskirstymo tūrio pokyčių nebuvimas rodo, kad nevirapinas poveikio lamivudino klirensui nedaro.	Lamivudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

Stavudinas 30/40 mg 2 kartus per parą	Stavudino AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudino C _{min} N Stavudino C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapino kiekis, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, nekito.	Stavudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Tenofoviras 300 mg kartą per parą	Vartojant kartu su nevirapinu, tenofoviro kiekis kraujo plazmoje nekinta. Poveikio nevirapino kiekiui kraujo plazmoje tenofoviras nedaro.	Tenofoviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Zidovudinas 100-200 mg 3 kartus per parą	Zidovudino AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudino C _{min} N Zidovudino C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Zidovudinas nevirapino farmakokinetikos neveikia.	Zidovudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės. Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija. Todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti kraujo parametrus.
NNATI		
Efavirenzas 600 mg kartą per parą	Efavirenzos AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenzos C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenzos C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirenzos vartoti kartu su Viramune nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių) dėl adityvaus toksinio poveikio ir naudos nebuvimo didesnio veiksmingumo už monoterapiją bet kokių NNATI atžvilgiu (žr. 5.1 skyriuje pateiktus tyrimo 2NN rezultatus).
Etravirinas	Etravirino vartojant kartu su nevirapinu, gali reikšmingai sumažėti etravirino koncentracija kraujo plazmoje ir etravirinas gali prarasti terapinį poveikį.	Viramune vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Rilpivirinas	Sąveika netirta.	Viramune vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

PI		
Atazanaviras/ritonaviras 300/100 mg kartą per parą 400/100 mg kartą per parą	<p><u>Atazanaviro/r 300/100mg:</u> Atazanaviro/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanaviro/r C_{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanaviro/r C_{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86)</p> <p><u>Atazanaviro/r 400/100mg</u> Atazanaviro/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanaviro/r C_{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanaviro/r C_{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (palyginti su 300/100 mg be nevirapino)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapino C_{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapino C_{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)</p>	Viramune vartoti kartu su atazanaviru/ritonaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras 400/100 mg 2 kartus per parą	<p>Darunaviro AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviro C_{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviro C_{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapino C_{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapino C_{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)</p>	Darunaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Fosamprenaviras 1400 mg 2 kartus per parą	<p>Amprenaviro AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviro C_{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviro C_{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapino C_{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapino C_{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)</p>	Fosamprenavirą derinti su Viramune nerekomenduojama, jeigu kartu negydoma ritonaviru (žr. 4.4 skyrių).
Fosamprenaviras/ritonaviras 700/100 mg 2 kartus per parą	<p>Amprenaviro AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03) Amprenaviro C_{min} ↓ 0,81 (0,69-0,96) Amprenaviro C_{max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p>	Fosamprenaviro/ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

	<p>Nevirapino AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24) Nevirapino C_{min} ↑ 1,22 (1,10-1,35) Nevirapino C_{max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	
Lopinaviras/ritonaviras (kapsulės) 400/100 mg 2 kartus per parą	<p><u>Suaugusieji pacientai</u> Lopinaviro AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98) Lopinaviro C_{min} ↓ 0,54 (0,28-0,74) Lopinaviro C_{max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Kartu su Viramune vartojamą lopinaviro/ritonaviro, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 533/133 mg (4 kapsulių) arba 500/125 mg (5 kapsulės po 100/25 kiekviena) 2 kartus per parą. Viramune derinant su lopinaviro, dozės keisti nereikia.
Lopinaviras/ritonaviras (geriamasis tirpalas) 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą	<p><u>Vaikai ir paaugliai</u> Lopinaviro AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09) Lopinaviro C_{min} ↓ 0,45 (0,25-0,82) Lopinaviro C_{max} ↓ 0,86 (0, 64-1,16)</p>	Vaikams, kartu su Viramune vartojamą lopinaviro/ritonaviro dozę, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą, ypač atveju, jeigu įtariama, kad jautrumas lopinavirui/ritonavirui sumažėjęs.
Ritonaviras 600 mg 2 kartus per parą	<p>Ritonaviro AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07) Ritonaviro C_{min} ↔ 0,93 (0,76-1,14) Ritonaviro C_{max} ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapinas: vartojant kartu su ritonaviru, nevirapino kiekis kraujo plazmoje reikšmingai nekinta.</p>	Ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Sakvinaviras/ritonaviras	Riboti duomenys gauti gydymą minkštomis sakvinaviro kapsulėmis papildžius ritonaviru, kliniškai reikšmingos sąveikos tarp sakvinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, ir nevirapino nerodo.	Sakvinaviro/ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Tipranaviras/ritonaviras 500/200 mg 2 kartus per parą	Specifinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Riboti duomenys, gauti IIa fazės tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu, rodo nereikšmingą TPV C _{min} sumažėjimą 20%.	Tipranaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Patekimo inhibitoriai		
Enfuvirtidas	Atsižvelgiant į metabolizmo būdą, kliniškai reikšminga enfuvirtido ir nevirapino sąveika nėra tikėtina.	Enfuvirtido kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

Maravirokas 300 mg kartą per parą	Maraviroko AUC ↔ 1,01 (0,6 - 1,55) Maraviroko C _{min} N Maraviroko C _{max} ↔ 1,54 (0,94-2,52) palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis Nevirapino koncentracija nematuota, poveikis nėra tikėtinas.	Maraviroko kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Integrazės inhibitoriai		
Elvitegraviras/kobicistatas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kobicistatas yra citochromo P450 3A inhibitorius. Jis reikšmingai, kaip ir kitus metabolizmo kelius, slopina kepenų fermentus. Todėl kartu vartojant gali pakisti kobicistato ir Viramune koncentracijos plazmoje rezultatai.	Viramune ir elvitegraviro derinio kartu su kobicistatu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą	Klinikinių duomenų nėra. Atsižvelgiant į raltegraviro metabolizmo būdą, sąveika nėra tikėtina.	Raltegraviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Antibiotikai		
Klaritromicinas 500 mg 2 kartus per parą	Klaritromicino AUC ↓ 0,69 (0,62-0,76) Klaritromicino C _{min} ↓ 0,44 (0,30-0,64) Klaritromicino C _{max} ↓ 0,77 (0,69-0,86) Metabolito 14-OH klaritromicino AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapino AUC ↑ 1,26 Nevirapino C _{min} ↑ 1,28 Nevirapino C _{max} ↑ 1,24 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	Klaritromicino ekspozicija reikšmingai sumažėjo, 14-OH metabolito – padidėjo. Kadangi aktyvaus klaritromicino metabolito aktyvumas prieš <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> yra mažesnis, gali kisti visas aktyvumas prieš ligos sukėlėją. Klaritromiciną reikia keisti kitu preparatu, pvz., azitromicinu. Patariama atidžiai stebėti, ar nesutrunka kepenų funkcija.
Rifabutinas 150 mg arba 300 mg kartą per parą	Rifabutino AUC ↑ 1,17 (0,98-1,40) Rifabutino C _{min} ↔ 1,07 (0,84-1,37) Rifabutino C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51) Metabolito 25-O-desacetylrifabutino AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetylrifabutino	Reikšmingo poveikio rifabutino ir Viramune farmakokinetikai nepastebėta. Rifabutino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės. Kadangi atskirų pacientų organizme kintamumas yra didelis, kai kurių pacientų organizme rifabutino ekspozicija gali labai padidėti ir dėl to kilti didelė toksinio

	<p>C_{\min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetylrifabutino C_{\max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Pastebėtas kliniškai nereikšmingas tariamo nevirapino klirensa padidėjimas (9%), palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>rifabutino poveikio rizika. Vadinasi, rifabutinu kartu su VIRAMUNE reikia gydyti atsargiai.</p>
Rifampicinas 600 mg kartą per parą	<p>Rifampicino AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicino C_{\min} N Rifampicino C_{\max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapino AUC ↓ 0,42 Nevirapino C_{\min} ↓ 0,32 Nevirapino C_{\max} ↓ 0,50 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>Viramune derinti su rifampicinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Viramune kartu su kitais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kurie yra užsikrėtę ir tuberkulioze, gydytojas vietoj rifampicino gali skirti vartoti rifabutino.</p>
Priešgrybeliniai preparatai		
Flukonazolas 200 mg kartą per parą	<p>Flukonazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazolo C_{\min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazolo C_{\max} ↔ 0,92 (0,85-0,99) Nevirapino ekspozicija ↑100%, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, gautais gydant vien nevirapinu.</p>	<p>Dėl Viramune ekspozicijos padidėjimo rizikos kartu šiais vaistiniais preparatais reikia gydyti atsargiai ir atidžiai pacientą stebint.</p>
Itrakonazolas 200 mg kartą per parą	<p>Itrakonazolo AUC ↓ 0,39 Itrakonazolo C_{\min} ↓ 0,13 Itrakonazolo C_{\max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapinas: nevirapino farmakokinetikos parametrai reikšmingai nesiskyrė.</p>	<p>Gydant šiais vaistiniais preparatais kartu, svarstytinas itrakonazolo dozės didinimas.</p>
Ketokonazolas 400 mg kartą per parą	<p>Ketokonazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazolo C_{\min} N Ketokonazolo C_{\max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ↑ 1,15-1,28, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>Ketokonazolą derinti su Viramune nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>
PRIEŠVIRUSINIAI PREPARATAI NUO LĒTINIO HEPATITO B IR HEPATITO C		
Adefoviras	<p>Tyrimų <i>in vitro</i> duomenys rodo silpną antagonistinį adefoviro</p>	<p>Adefoviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.</p>

	poveikį nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Adefoviras nedaro poveikio nė vienam įprastam CYP izofermentui, žmogaus organizme dalyvaujančiam vaistinių preparatų metabolizme, ir išskiriamas pro inkstus. Reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	
Entekaviras	Entakaviras nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl entekaviro metabolizmo būdo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Entekaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Interferonai (pegiliuoti interferonai afa 2a ir alfa 2B)	Interferonai neturi žinomo poveikio CYP 3A4 ar 2B6. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Interferonų kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Ribavirinas	Tyrimų <i>in vitro</i> rezultatai rodo silpną ribavirino antagonizmą nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Ribavirinas citochromo P 450 fermentų neslopina, Toksinio poveikio tyrimų metu įrodymų, kad ribavirinas indukuotų kepenų fermentus, negauta. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Ribavirino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Telbivudinas	Telbivudinas nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl telbivudino metabolizmo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Telbivudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
ANTACIDINIAI PREPARATAI		
Cimetidinas	Cimetidinas. Reikšmingo poveikio cimetidino farmakokinetikos parametrams nepastebėta. Nevirapino C_{\min} ↑ 1,07	Cimetidino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

ANTITROMBOZINIAI PREPARATAI		
Varfarinas	Nevirapino ir antitrombozinio preparato varfarino sąveika yra sudėtinga, kadangi šiais vaistiniais preparatais gydant kartu, kraujo krešėjimo laikas gali ir pailgėti, ir sutrumpėti.	Reikia atidžiai sekti antikoaguliacinio poveikio stiprumą.
KONTRACEPTIKAI		
Depo medroksiprogesterono acetatas (DMPA) 150 mg kas 3 mėn.	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapino AUC ↑ 1,20 Nevirapino C _{max} ↑ 1,20	Kartu vartojamas Viramune DMPA sukeliama ovuliacijos slopinimo nekeičia. DMPA kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Etinilestradiolis (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C _{min} N EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	VIRAMUNE gydomoms moterims pastojimo kontrolei vartoti vien tik geriamųjų kontraceptikų negalima (žr. 4.4 skyrių). Kokias geriamųjų arba kitokiu būdu vartojamų hormoninių kontraceptikų, tačiau kitokių negu DMPA, dozes reikėtų vartoti kartu su Viramune dėl saugumo ir veiksmingumo, nenustatyta.
Noretindronas (NET) 1 mg (viena dozė)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} N NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
ANALGETIKAI/OPIOIDAI		
Metadonas individuali paciento dozė	Metadono AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadono C _{min} N Metadono C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems taikomas palaikomasis gydymas metadonu, pradėjus gydyti Viramune, neatsiranda abstinencijos simptomų, prireikus – atitinkamai keisti metadono dozę.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Paprastųjų jonažolių preparatai	Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais (<i>Hypericum perforatum</i>) vartojamo nevirapino kiekis kraujo serume gali būti mažesnis, kadangi paprastosios jonažolės sužadina vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir (arba) pernašos baltymus.	Vaistažolių preparatų, kuriuose yra paprastųjų jonažolių, kartu su Viramune vartoti nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jų jau vartoja, reikia patikrinti nevirapino bei, jeigu įmanoma, virusų kiekį organizme ir nutraukti paprastųjų jonažolių preparatų vartojimą. Jų vartojimą nutraukus, nevirapino kiekis gali padidėti, todėl gali prireikti keisti Viramune dozę. Paprastųjų jonažolių vartojimą nutraukus, jų sukeltas sužadinamasis poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites.

Kita informacija

Nevirapino metabolitai. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog dapsonas, rifabutinas, rifampicinas ir preparatai, kuriuose yra trimetoprimo ir sulfametoksazolio, hidroksilintų nevirapino metabolitų formavimuisi įtakos nedaro, o ketokonazolas ir eritromicinas pastebimai jį mažina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims geriamųjų kontraceptikų, kaip vienintelės apsaugos nuo pastojimo priemonės, vartoti negalima, kadangi nevirapinas gali mažinti šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Šiuo metu turimi nėščių moterų tyrimų duomenys rodo, kad sklaidos trūkumų arba toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui nevirapinas nesukelia. Daugiau svarbių epidemiologinių duomenų kol kas nėra. Poveikio reprodukcijai tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ir triušiais metu pastebimo teratogeniškumo neaptikta (žr. 5.3 skyrių). Pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Nėščioms moterims nevirapino skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Kadangi toksinis poveikis kepenims dažniau pasireiškia moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 250 ląstelių/mm³ ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis (50 kopijų/ml arba daugiau), į šias būkles būtina atsižvelgti priimant gydymo sprendimą (žr. 4.4 skyrių). Duomenų nepakanka įrodyti, kad toksinio poveikio rizikos padidėjimo nebuvimas pradedant gydyti nevirapinu, stebėtas anksčiau gydytoms moterims, kurių kraujo plazmoje virusų kiekis yra nenustatomas (ŽIV-1 virusų kiekis plazmoje mažesnis kaip 50 kopijų/ml) ir CD ląstelių kiekis yra didesnis negu 250 ląstelių/ml, liečia ir nėščias moteris. Į visus šai svarstomai problemai spręsti skirtus atsitiktinių imčių tyrimus nėščios moteris specialiai nebuvo įtrauktos, ir kohortiniuose tyrimuose bei metaanalizėje nėščių moterų atstovavimas buvo nepakankamas.

Žindymas

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu žiurkėms stebėtas vaisingumo sutrikimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus specifinių tyrimų neatlikta.

Vis dėlto pacientams reikia pasakyti, kad gydymo Viramune metu jiems galimos nepageidaujamos reakcijos, pvz., nuovargis. Vadinasi, reikia patarti atsargiai vairuoti automobilį ir valdyti mechanizmus. Pasireiškus nuovargiui, pacientai turi vengti galimai pavojingos veiklos, tokios kaip vairavimo ir mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Visų klinikinių tyrimų metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su Viramune vartojimu, buvo išbėrimas, alerginės reakcijos, hepatitas, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas ir raumenų skausmas.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje sukaupti duomenys rodo, jog sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, sunkus hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, apibūdinamas išbėrimu su bendraisiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ir limfadenopatija, bei vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu. Pirmosios 18 gydymo savaitių yra kritinis laikotarpis, todėl ligonį būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau nurodytos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su Viramune vartojimu. Nepageidaujamų reakcijų, kurios galėjo būti susijusios su Viramune poveikiu, pasireiškimo dažnis apskaičiuotas remiantis visų klinikinių tyrimų rezultatais.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni: granulocitopenija
Nedažni: anemija.

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažni: padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą bei dilgėlinę).
Nedažni: anafilaksinė reakcija.
Reti: medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos skausmas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni: hepatitas, įskaitant sunkų ir gyvybei pavojingą toksinį poveikį kepenims (1,9%).
Nedažni: gelta.
Reti: žaibinis hepatitas (jis gali būti mirtinas).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: išbėrimas (12,5%).
Nedažni: *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė (šie sutrikimai gali būti mirtini) (0,2%), angioneurozinė edema, dilgėlinė.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: artralgija, mialgija.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: karščiavimas, nuovargis.

Tyrimai

Dažni: kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas, transaminazių kiekio padidėjimas, aspartataminotransferazės kiekio padidėjimas, γ -gliutamilttransferazės kiekio padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, per didelis transaminazių kiekis kraujyje).
Nedažni: fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje, kraujospūdžio padidėjimas.

Atrinktu nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tyrimo 1100.1090, kurio metu pastebėta dauguma susijusių nepageidaujamų reiškinių (n = 28), laikotarpiu placebo vartojusiems pacientams granulocitopenijos dažnis buvo didesnis (3,3%) negu pacientams, vartojusiems nevirapino (2,5%).

Anafilaksinė reakcija buvo pastebėta vaistiniu preparatu gydant po to, kai jis pateko į rinką, tačiau atsitiktinių imčių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu ji nepasireiškė. Dažnio kategorija buvo įvertinta statistiniu apskaičiavimu, paremtu bendru pacientų, nevirapinu gydytų atsitiktinių imčių, kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (n = 2 718).

Fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje ir kraujospūdžio padidėjimas buvo nustatyti klinikinių tyrimų metu nevirapino vartojant kartu su tenofoviru/emtricitabinu.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Be to, nevirapino vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, pastebėtos tokios nepageidaujamos reakcijos: pankreatitas, periferinė neuropatija ir trombocitopenija. Paprastai šios nepageidaujamos reakcijos būna susijusios su kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimu ir galima tikėtis, kad jų atsiras ir nevirapino vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, tačiau nėra tikėtina, kad šios nepageidaujamos reakcijos atsiranda dėl gydymo nevirapinu. Retais atvejais pastebėtas kepenų ir inkstų nepakankamumo sindromas.

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Kaulų nekrozė. Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomu rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Oda ir poodinis audinys

Dažniausias toksinis nevirapino poveikis yra išbėrimas. Kontroliuotų tyrimų metu išbėrimas pasireiškė 12,5% pacientų, Viramune vartojusių kartu su kitais vaistiniais preparatais.

Paprastai išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Dažniausiai išberia liemens, veido ir galūnių odą: atsiranda makulopapulinė eritema su niežuliu arba be jo. Buvo padidėjusio jautrumo reakcijų (anafilaksinės reakcijos, angioneurozinės edemos ir dilgėlinės) atvejų. Išbėrimas pasireiškia vienas arba kaip medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, apibūdinamas išbėrimu su bendraisiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ir limfadenopatija, bei vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu.

Nevirapino vartojusiems pacientams kartais pasireiškė sunki, pavojinga gyvybei odos reakcija, įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Buvo mirtinų SJS, TEN bei medikamento sukeltų reakcijų, susijusių su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, atvejų. Sunkus išbėrimas dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 6 gydymo savaites. Dėl jo kai kuriuos ligonius reikėjo guldyti į ligoninę, vieną reikėjo gydyti chirurginiu būdu (žr. 4.4 skyrių).

Kepenys, tulžies pūslė ir latakai

Dažniausi laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai yra kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas, tarp jų ALAT, ASAT, GGT, bendro bilirubino ir šarminės fosfatazės. Dažniausiai pasireiškia besimptomis GGT aktyvumo padidėjimas. Buvo geltos bei hepatito (sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio kepenų

pakenkimo, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą) atvejų. Svarbiausias požymis, rodantis sunkų kepenų pažeidimą, yra kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas. Pirmosios 18 gydymo savaitių yra kritinis laikotarpis, todėl jo metu būtina atidžiai ligonį stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Remiantis klinikiniu tyrimu, kurio metu daugumai iš tyrime dalyvavusių 361 vaiko buvo taikomas kompleksinis gydymas kartu su ZDV arba (ir) ddI, dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, susiję su nevirapinu, buvo panašūs į atsirandančius suaugusiems žmonėms. Vaikams dažniau pasireiškė granulocitopenija. Atviru būdu atlikto tyrimo (ACTG 180) metu nuo vaistinio preparato priklausoma granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 37 (13,5 %). Placebu kontroliuoto tyrimo ATCG 245, atlikto dvigubai aklu būdu, metu sunki vaistinio preparato sukelta granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 305 (1,6 %). Pavieniais atvejais jiems pasireiškė *Stevens-Johnson*'o sindromas arba trumpalaikis toksinės epidermio nekrolizės sindromas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Priešnuodžio nevirapinui nėra. Pacientams, kurie ne ilgiau kaip 15 parų vartojo Viramune 800 - 6000 mg paros dozę, pasireiškė perdozavimas. Jiems atsirado edema, mazginė eritema, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas, nemiga, pykinimas, plaučių infiltratai, išbėrimas, galvos sukimasis ir vėmimas, kraujyje padidėjo transaminazių aktyvumas ir sumažėjo kūno svoris. Nevirapino vartojimą nutraukus, minėti simptomai išnyko.

Vaikų populiacija

Buvo pranešta apie vieną smarkų atsitiktinį perdozavimą naujagimiui. Pavartota dozė buvo 40 kartų didesnė už rekomenduojamą 2 mg/kg kūno svorio paros dozę. Pasireiškė atskira nesunki neutropenija ir hiperlaktatemija, kurios per savaitę išnyko savaime, klinikinių komplikacijų nebuvo. Po metų vaiko vystymasis išliko normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusiniai preparatai sisteminiam vartojimui, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI), ATC kodas – J05AG01.

Veikimo mechanizmas

Nevirapinas yra ŽIV-1 NNATI. Nevirapinas nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, tačiau ŽIV-2 atvirkštinės transkriptazės ar eukariotinės DNR polimerazės α , β , γ ar δ biologiškai reikšmingai neslopina.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

EK₅₀ (50% slopinamosios koncentracijos), veikianti iš A, B, C, D, F, G ir H šeimų išskirtas M grupės ŽIV-1 formas bei cirkuliuojančias rekombinantines formas (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG ir CRF12_BF, reprodukuojančias žmogaus embriono inkstų 293 ląstelėse, yra 63 nM. 2 923 grupei, kurioje vyravo daugiausiai išskirtos B pogrupio ŽIV-1 klinikinės formos, vidutinė EK₅₀ buvo 90 nM. Panašios EK₅₀ reikšmės gautos ir nevirapino antivirusinį aktyvumą matuojant periferinio kraujo vienabrando ląstelėse, iš monocitų kilusiuose makrofaguose ar limfoblastoidinių ląstelių eilėje. Ląstelių kultūroje nevirapinas antivirusinio aktyvumo prieš išskirtas O pogrupio ŽIV-1 formas ar ŽIV-2 formas neturėjo.

In vitro nevirapino ir efavireno derinys pasižymėjo stipriu antagonistiniu aktyvumu prieš ŽIV-1 (žr. 4.5 skyrių) ir su proteazės inhibitoriumi ritonaviru ar perėjimo į kitą formą inhibitoriumi enfuvirtidu darė adityvų antagonistinį poveikį. Kartu su proteazės inhibitoriais: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, sakvinaviru ar tipranaviru, arba kartu su NRTI abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu vartojamo nevirapino aktyvumas prieš ŽIV-1 buvo nuo adityvaus iki sinergetinio. Tyrimų *in vitro* metu nevirapino aktyvumą prieš ŽIV-1 neutralizavo vaistinis preparatas prieš HBV adefoviras ir vaistinis preparatas prieš HCV ribavirinas.

Atsparumas

Išskirtų sumažėjusio (100 – 250 kartų) jautrumo nevirapinui ŽIV-1 formų atsirado ląstelių kultūroje. Genotipo analizė parodė ŽIV-1 RT geno mutacijas Y181C ir (arba) V106A priklausomai nuo viruso rūšies ir naudotos ląstelių eilės. Nevirapiną derinant su keliais kitais NNATI, laikas iki atsparumo nevirapinui atsiradimo nekito.

Iš anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų (n = 71), kuriems 48 savaitių gydymas kartą per parą vartojamu nevirapinu (n = 25) arba du kartus per parą vartojamu nevirapinu (n = 46) kartu su lamivudinu ir stavudinu buvo neveiksmingas, organizmo išskirtų formų genotipo analizė parodė, kad išskirtos iš atitinkamai 8/25 ir 23/46 pacientų organizmo formos turėjo vieną arba daugiau iš šių su atsparumu NNATI susijusių substitucijų: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ar M230L.

Kryžminis atsparumas

Pastebėta, kad *in vitro* greitai atsiranda ŽIV padermių, kurios yra kryžmiškai atsparios NNATI. Kryžmiškas atsparumas efavirenzui tikėtinas po virologinio nevirapino neveiksmingumo. Priklausomai nuo atsparumo tyrimų rezultatų vėliau galima taikyti etavirino turintį gydymo režimą. Kryžmiškas atsparumas tarp nevirapino ir ŽIV proteazės inhibitorių, ŽIV integracijos inhibitorių ar ŽIV patekimo inhibitorių mažai tikėtinas, kadangi įtraukiami fermentų taikiniai yra skirtingi. Kryžminio atsparumo tarp nevirapino ir NATI galimybė taip pat yra maža, kadangi molekulių jungiasi prie skirtingų atvirkštinės transkriptazės vietų.

Klinikiniai duomenys

Viramune poveikis tirtas ir anksčiau gydytiems, ir negydytiems ligoniams.

Tyrimai su anksčiau negydytais pacientais

Tyrimas 2NN

Dvigubas nenukleozidinių preparatų tyrimas 2 NN buvo atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris, žvalgomasis, kurio metu buvo lygintas NNATI nevirapino ir efavireno bei jų derinio poveikis.

1216 anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų, kuriems prieš pradėdant gydyti ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje buvo > 5 000 kopijų/ml, buvo suskirstyti į grupes 48 savaites gydyti Viramune 400 mg doze kartą per parą, Viramune 200 mg doze 2 kartus per parą, efavireno 600 mg

doze kartą per parą arba Viramune (400 mg) ir efavirenu (800 mg) kartą per parą kartu su stavudinu ir lamivudinu.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo gydymo neveiksmingumas, kuris buvo nustatomas tuo atveju, jeigu arba per pirmas 12 gydymo savaitių ŽIV-1 RNR kraujo plazmoje sumažėja mažiau negu 1 log₁₀, arba nuo 24 gydymo savaitės ar vėliau du kartus iš eilės nustatoma didesnė negu 50 kopijų/ml koncentracija, arba liga progresuoja.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 34 metai ir maždaug 64% jų buvo vyrai, du kartus per parą vartojamu Viramune gydomų pacientų vidutinis CD4 ląstelių skaičius buvo 170/mm³, gydomų efavirenu – 190/mm³. Tarp tiriamųjų grupių reikšmingų demografinių ir pagrindinių charakteristikų skirtumų nebuvo.

Iš anksto buvo numatyta palyginti svarbiausią du kartus per parą vartojamo Viramune veiksmingumą su efavireno veiksmingumu.

Atsižvelgiant į veiksmingumą, vertinamą pagal gydymo neveiksmingumą arba bet kurio komponento, įskaitant virusinį, gydymo neveiksmingumą, skirtumas tarp gydymo nevirapinu, vartojamu 2 kartus per parą, arba efavirenu, buvo nereikšmingas ($p = 0,091$).

Nevirapino (400 mg) ir efavireno (800 mg) vartojimas tuo pačiu laiku buvo susijęs su didžiausiu nepageidaujamų klinikinių reiškinių dažniu ir didžiausiu gydymo neveiksmingumo dažniu (53,1%). Kadangi gydymas tuo pačiu laiku vartojamais nevirapinu ir efavirenu papildomo veiksmingumo nelėmė ir sukėlė daugiau nepageidaujamų reiškinių, negu atskirai vartojamas kiekvienas vaistinis preparatas, šis gydymo būdas nerekomenduojamas.

20% pacientų, atrinktų gydyti 2 kartus per parą vartojamu nevirapinu, ir 18% pacientų, atrinktų gydyti efavirenu, buvo mažiausiai vienas 3-ojo arba 4-ojo laipsnio klinikinis nepageidaujamas reiškinys. Klinikinis hepatitas, vertinamas kaip klinikinis nepageidaujamas reiškinys, pasireiškė 10 (2,6%) pacientų, du kartus per parą vartojusių nevirapino, ir 2 (0,5%) pacientams, vartojusiems efavireno. Pacientų, kuriems buvo mažiausiai vienas 3-ojo arba 4-ojo laipsnio su kepenimis susijusio toksinio poveikio laboratorinių tyrimų duomenims, procentas buvo toks: 2 kartus per parą vartojusių nevirapino – 8,3%, vartojusių efavireno – 4,5%. Pacientų, kuriems buvo 3-ojo arba 4-ojo laipsnio su kepenimis susijusio toksinio poveikio laboratorinių tyrimų duomenims ir gretutinė hepatito B arba hepatito C viruso infekcija, procentas buvo toks: 2 kartus per parą vartojusių nevirapino – atitinkamai 6,7% ir 20%, vartojusių efavireno – atitinkamai 5,6% ir 11,1%.

2NN trijų metų stebėjimo tyrimas

Tai retrospektyvus daugiacentris tyrimas, kurio metu buvo lygintas 3 metų antivirusinis gydymo Viramune ar efavirenu kartu su stavudinu ir lamivudinu veiksmingumas 2NN tyrime dalyvavusiems pacientams nuo 49 iki 144 savaitės. 2NN tyrime dalyvavusieji pacientai, kurie baigus 48 savaitių gydymą, vis dar buvo aktyviai stebimi ir gydomi tyrimą atliekančioje klinikoje, buvo paprašyti dalyvauti šiame tyrime. Pirmaeilė vertinamoji baigtis (pacientų, kuriems gydymas buvo neveiksmingas, procentas) ir antraeilės vertinamosios baigtys bei pagrindinis gydymas buvo tokie patys kaip 2NN tyrimo metu.

Šio tyrimo metu dokumentuotas pastovus atsakas į Viramune mažiausiai 3 metus. Atsižvelgiant į gydymo neveiksmingumą, gydymo Viramune 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, ir gydymo efavirenu biologinis ekvivalentiškumas įrodytas 10% ribose. Tiek pirmaeilė ($p = 0,92$), tiek antraeilės vertinamosios baigtys statistiškai reikšmingo skirtumo tarp gydymo efavirenu ar du kartus per parą vartojama Viramune 200 mg doze neparodė.

Tyrimai su gydytais pacientais

Tyrimas NEFA

Tyrimas NEFA yra kontrolinis, žvalgomasis, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriuo vertinti gydymo būdai pacientams, kai gydymo režimas proteazės inhibitoriumi keistas gydymu Viramune, efavirenzu arba abakaviru.

Tyrimui atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 460 suaugusių žmonių, vartojančių du nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorius ir mažiausiai vieną PI, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija mažiausiai paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu buvo mažesnė negu 200 kopijų/ml, kuriems gydymas PI buvo pakeistas Viramune (155 pacientams), efavirenzu (156 pacientams) arba abakaviru (149 pacientams).

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo mirtis, progresavimas į įgytą imunodeficito sindromą arba ŽIV-1 RNR koncentracijos padidėjimas iki 200 kopijų/ml arba daugiau.

12 mėnesių Kaplan-Meier įvertis dėl vertinamosios baigties pasiekimo tikėtimumo Viramune vartojusių tiriamųjų grupėje buvo 10%, vartojusių efavireno grupėje – 6%, vartojusių abakaviro grupėje – 13% (ITT analizės duomenimis $P = 0,1$).

Abakaviru gydytiems pacientams bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo reikšmingai mažesnis (pasireiškė 61 pacientui, t. y. 41%), negu gydytiems nevirapinu (pasireiškė 83 pacientams, t. y. 54%) arba efavirenzu (pasireiškė 89 pacientams, t. y. 57%). Dėl nepageidaujamų reiškinių abakaviro vartojimą reikėjo nutraukti reikšmingai mažesniai tiriamųjų skaičiui (9 pacientams, t. y. 6%), negu nevirapino (26 pacientams, t. y. 17%) arba efavireno (27 pacientams, t. y. 17%).

Užkrėtimas ŽIV perinataliniu laikotarpiu

Viramune vartojimas užsikrėtimo ŽIV perinataliniu laikotarpiu atžvilgiu buvo tiriamas gausiais tyrimais, daugiausia HIVNET 012 tyrimu. Šis tyrimas atskleidė, kad Viramune gydytoje grupėje nuo vienos nevirapino dozės užsikrėtimas buvo reikšmingai retesnis (13,1%; $n = 310$), palyginti su 25,1% ($n = 308$) kraštutiniai trumpai zidovudinu gydyta grupe ($p = 0,00063$). Monoterapija Viramune buvo susijusi su atsparumo NNATI pasireiškimu. Motinos ar kūdikio pavartota viena nevirapino dozė gali lemti mažesnę veiksmingumą, jeigu vėliau, t. y. per 6 mėn. arba mažiau, šiems pacientams pradedamas taikyti ŽIV gydymo būdas naudojant nevirapiną. Kitus antiretrovirusinius preparatus derinant su viena nevirapino doze, atsparumo nevirapinui pasireiškimas suretėja. Jeigu kitų antiretrovirusinių preparatų yra, vieną Viramune dozę reikia derinti su kitais veiksmingais antiretrovirusiniais preparatais (kaip rekomenduojama tarptautiniu mastu pripažintose gairėse).

Klinikinė šių duomenų reikšmė europiečių populiacijai netirta. Be to, tuo atveju, kai vertikali ŽIV-1 infekcijos transmisijos profilaktikai vartojama viena Viramune dozė, motinai ir jos kūdikiui toksinio poveikio kepenims rizikos atmesti negalima.

Vaikų populiacija

48 savaičių trukmės Pietų Afrikos Respublikoje atlikto tyrimo BI 1100.1368 rezultatų analizės duomenys patvirtino, kad anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti vaikai gerai toleravo 4 / 7 mg/kg kūno svorio bei 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto nevirapino dozę ir ji jiems buvo veiksminga. 48 gydymo savaitę ženklus CD4+ ląstelių procento pagerėjimas buvo stebimas tiek vieną, tiek kitą dozę vartojusių vaikų organizme. Be to, ir vienas, ir kitas dozavimo būdas buvo veiksmingas mažinant virusų kiekį. Netikėtų preparato saugumo duomenų šio 48 savaičių tyrimo metu negauta nei vieną, nei kitą dozę vartojusių tiriamųjų grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Įrodyta, kad biologinis Viramune tablečių ir geriamosios suspensijos prieinamumas yra vienodas, vadinasi, šias farmacines formas viena kita keisti galima, jeigu vartojama ne didesnė kaip 200 mg jų dozė.

Absorbicija. Išgerto nevirapino tiek sveikų savanorių, tiek ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių žmonių organizme rezorbuojama > 90 %. Sveikų suaugusių žmonių (n = 12), išgėrusių vienkartinę 50 mg dozę, organizme absoliutus biologinis nevirapino prieinamumas buvo toks: iš 50 mg tablečių – 93 ± 9 %, iš geriamojo tirpalo – 91 (±) 8 %. Išgėrus vieną 200 mg dozę, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje, t. y. 2(±0,4) µg/ml (7,5 µM), atsiranda po 4 val. Kartotinių 200 – 400 mg paros dozių, didžiausios nevirapino koncentracijos didėjimo priklausomumas nuo dozės yra linijinis. Paskelbti spaudoje 20 ŽIV užsikrėtusių pacientų tyrimų duomenys rodo, jog vartojant po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą, tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, C_{max} būna 5,74 µg/ml (5,00 – 7,44), C_{min} – 3,73 µg/ml (3,20 – 5,08), AUC – 109,0 h*µg/ml (96,0 – 143,5). Kitoje publikacijoje patvirtinami šie duomenys. Pacientams, kurių kraujyje mažiausia nevirapino koncentracija yra didesnė negu 3,5 µg/ml, nevirapinas gali išlikti ilgiau veiksmingas.

Pasiskirstymas. Nevirapinas yra lipofilinis preparatas, esant fiziologiniam pH jis būna beveik nejonizuotas. Suleidus jo sveikiems suaugusiems žmonėms į veną, tariamasis pasiskirstymo tūris (V_{dss}) yra 1,21 (±0,09) l/kg, vadinasi, žmogaus organizme jis pasiskirsto plačiai. Nevirapinas lengvai prasiskverbia per placentą, patenka į motinos pieną. Kai koncentracija kraujo plazmoje yra 1 – 10 µg/ml, apie 60 % nevirapino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Žmogaus (n = 6) cerebrospinaliniame skystyje nevirapino koncentracija būna 45 (±5) % tos, kuri yra plazmoje. Tai apytiksliai atitinka neprisijungusį prie kraujo baltymų vaistinio preparato kiekį.

Biotransformacija ir eliminacija. Tyrimais *in vivo* (su žmonėmis) ir *in vitro* (su žmogaus kepenų mikrosomomis) nustatyta, kad daug nevirapino metabolizuoja (oksiduoja) P 450 sistema: atsiranda kelių rūšių hidroksilintų metabolitų. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog oksidaciniame metabolizme daugiausia dalyvauja citochromo P 450 sistemos CYP3A izofermentai, o kitų fermentų reikšmė yra antraeilė. Išskiriamas iš organizmo nustatinėtas tyrimu, kuriame dalyvavo 8 sveiki vyrai, vartoję po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą tol, kol koncentracija tapo pusiausvyrinė, o po to gėrę vieną 50 mg žymėto ¹⁴C-nevirapino dozę. Nustatyta, jog iš organizmo išsiskyrė 91,4 ± 10,5 % radioaktyvios dozės: (81,3 ± 11,1 %) išsiskyrė su šlapimu, šiek tiek (10,1 ± 1,5 %) – su išmatomis. Daugiau negu 80 % su šlapimu išskiriamo radioaktyvumo buvo susijusio su hidroksilintų metabolitų gliukuronidų konjugatais. Vadinasi, žmogaus organizme nevirapino biotransformacija ir eliminacija vyksta dalyvaujant citochromo P 450 metabolizmui, gliukuronidų konjugacijai ir gliukuronintų metabolitų išskirimiui pro inkstus. < 5 % su šlapimu išskiriamo radioaktyvumo (< 3 % dozės) buvo susiję su nepakitusiu preparatu, vadinasi, išskiriamas pro inkstus nevirapino eliminacijai mažai reikšmingas.

Įrodyta, kad nevirapinas indukuoja kepenų citochromo P 450 sistemos metabolizme dalyvaujančius fermentus. Preparato vartojant 2 - 4 savaites po 200 – 400 mg per parą, dėl autoindukcijos jo klirensas, palyginti su vienkartinės dozės klirensu, pagreitėja 1,5 - 2 kartus. Be to, dėl indukcijos sutrumpėja galutinės pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje: išgėrus vieną 200 – 400 mg dozę, jis yra 45 val., o vartojant šią dozę kartotinai – 25 – 30 val.

Sutrikusi inkstų funkcija. Vienkartinės nevirapino dozės farmakokinetika nustatinėta 23 pacientų, sergančių lengvu (50 ≤ CL_{Cr} < 80 ml/min.), vidutinio sunkumo (30 ≤ CL_{Cr} < 50 ml/min.) arba sunkiu (CL_{Cr} < 30 ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumu arba galutine inkstų ligos stadija, dėl kurios ligoniui būtina dializė, ir 8 pacientų, kurių inkstų funkcija normali (CL_{Cr} > 80 ml/min.), organizme. Tyrimų rezultatai rodo, jog inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus) pastebimos įtakos nevirapino farmakokinetikai nedaro, tačiau galutine inkstų ligos stadija sergančių ligonių, kuriems būtina dializė, organizme nevirapino AUC savaitinės ekspozicijos metu buvo 43,5 % mažesnis. Be to, jų kraujo plazmoje buvo susikaupusių nevirapino hidroksilintų metabolitų. Tyrimų rezultatai rodo, jog po kiekvienos dializės pavartojus papildomą 200 mg Viramune dozę, kompensuojamas dializės sukeltas nevirapino klirenso pokytis. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 20 ml/min., nevirapino dozės keisti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija. Tyrimu, atliktu tuo metu, kai preparato apykaita pusiausvyrinė, lyginta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka farmakokinetikai 46 pacientų, sergančių lengva (n = 17; *Ishak* balai 1 – 2),

vidutinio sunkumo ($n = 20$; *Ishak* balai 3 – 4)
arba sunkia ($n = 9$; *Ishak* balai 5 – 6; 8 pacientams *Child-Pugh A*, 1 pacientu *Child-Pugh* duomenys
nenustatyti)
kepenų fibroze, organizme.

Tyrime dalyvavusiems pacientams vidutiniškai 3,4 m. buvo taikomas antiretrovirusinis gydymas, kurio metu tiriamieji prieš farmakokinetikos tyrimą ne trumpiau kaip 6 savaites 2 kartus per parą gėrė 200 mg VIRAMUNE dozę. Šio tyrimo metu po kartotinių dozių pavartojimo nevirapino ir penkių jo oksidacinių metabolitų farmakokinetika nekito.

Vis dėlto maždaug 15% tokių kepenų fibroze sergančių pacientų organizme mažiausia nevirapino koncentracija kraujyje buvo didesnė negu 9 ng/ml (2 kartus didesnė už mažiausią įprastinę koncentraciją). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatsiranda toksinio vaistinio preparato poveikio požymių.

Vienos 200 mg nevirapino dozės farmakokinetikos tyrimo ŽIV neužsikrėtusių pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* $n = 6$, *Child-Pugh B* $n = 4$) metu vieno *Child-Pugh B* tiriamojo, kuriam buvo ascitas, organizme nustatytas reikšmingas nevirapino AUC padidėjimas, rodantis, kad pacientams, kurių kepenų funkcija blogėja ir yra ascitas, gali kilti nevirapino kaupimosi sisteminėje kraujotakoje rizika. Kadangi vartojant kartotines dozes nevirapinas indukuoja savo paties metabolizmą, šių vienos dozės tyrimų rezultatai kepenų sutrikimo įtakos kartotinių dozių farmakokinetikai gali neatspindėti (žr. 4.4 skyrių).

Lytis ir senyvi pacientai

Daugianacionalinio 2NN tyrimo metu populiacijos farmakokinetika nustatinėta 1077 pacientų, iš kurių 391 buvo moteris, organizme. Moterų organizme nevirapino klirensas buvo 13,8% mažesnis negu vyrų. Manoma, kad toks skirtumas klinikai nėra reikšmingas. Kadangi kūno svoris ir kūno masės indeksas (KMI) nevirapino klirensui įtakos nedaro, lyties įtakos kūno paviršiaus plotu paaiškinti negalima. ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių organizme nevirapino farmakokinetika nuo amžiaus (tirti 19 - 68 metų ligoniai) ir rasės (tirti juodaodžiai, baltaodžiai ir Lotynų Amerikos gyventojai) nepriklauso. Vyresnių nei 65 metų žmonių organizme nevirapino farmakokinetika specialiais tyrimais nenustatinėta.

Vaikų populiacija

Pateikti nevirapino farmakokinetikos duomenys buvo gauti iš dviejų pagrindinių šaltinių: Pietų Afrikos Respublikoje atlikto 48 savaičių trukmės pediatrijo tyrimo (BI 1100.1368), kuriame dalyvavo 123 ŽIV-1 užkrėsti 3 mėn. – 16 metų vaikai, negydyti antiretrovirusiniais preparatais, ir bendros penkių vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų, apimančių 495 pacientus, kurių amžius nuo 14 parų iki 19 metų, analizės.

Farmakokinetikos tyrimų 0,77 – 13,7 metų 33 pacientų, kuriems buvo dažnai imti mėginiai, organizme duomenys rodo, kad nevirapino klirensas didėja su amžiumi ir atitinkamai kūno paviršiaus ploto didėjimui. Vartojant 150 mg/m² kūno paviršiaus nevirapino dozę 2 kartus per parą (po 2 savaičių įvadinio gydymo – 150 mg/m² kūno paviršiaus dozę 4 kartus per parą), geometrinė vidutinės arba vidutinės mažiausios koncentracijos reikšmė būna 4 – 6 mikrogramai/ml (remiamasi suaugusių žmonių tyrimų duomenimis). Be to, nustatyta, kad mažiausia nevirapino koncentracija yra panaši, tiek dozuojant vienu, tiek kitu būdu.

Bendra vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų 245, 356, 366, 377 ir 403 analizė leido įvertinti farmakokinetiką šiuose PACTG tyrimuose dalyvavusių mažesnių nei 3 mėn. vaikų ($n = 17$) organizme. Šių tiriamųjų kraujo plazmoje nevirapino koncentracija neperžengė koncentracijos suaugusių žmonių ir kitų vaikų organizme ribų, tačiau atskirų pacientų, ypač 2 mėnesių kūdikių, organizme kito daugiau.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys kitokio specifinio pavojaus, negu buvo pastebėtas klinikinių tyrimų metu, žmogui nerodo.

Kancerogeninio poveikio tyrimų metu žiurkėms ir pelėms nevirapinas skatino kepenų auglių atsiradimą. Manoma, jog šis poveikis daugiau priklauso ne nuo genotoksinio poveikio, bet greičiausiai nuo stiprios kepenų fermentų indukcijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Karbomeras
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)
Sorbitolis
Sacharozė
Polisorbatas 80
Natrio hidroksidas (pH nustatymui)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Buteliuką atidarius, suspensiją suvartoti per 6 mėn.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Baltas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, uždarytas specialiu dviejų dalių vaikų sunkiai atidaromu uždoriu (išorinis jo paviršius pagamintas iš polietileno, vidinis – iš polipropileno) su polietileno sluoksniu. Viename buteliuke yra 240 ml geriamosios suspensijos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija

Viramune geriamąją suspensiją prieš vartojant reikia atsargiai papurtyti. Reikiamą suspensijos dozę reikia atseikėti švirkštu. Buteliuką pirmą kartą atidarius, Viramune geriamoji suspensija tinka vartoti 6 mėnesius.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. vasario 5 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 400 mg nevirapino (*nevirapinum*) (bevandenio nevirapino pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 400 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė

Pailginto atpalaidavimo tabletės yra geltonos, pailgos, abipusiai išgaubtos, maždaug 9,3 mm pločio ir 19,1 mm ilgio. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas V04, kitoje – kompanijos simbolis. Pailginto atpalaidavimo tabletės dalyti negalima.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Viramune derinyje su kitais antivirusiniais vaistinėmis preparatais skirtas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) užsikrėtusiems paaugliams ir trejų metų arba vyresniems vaikams, gebantiems nuryti tabletę, gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurie pradkami gydyti nevirapinu, 14 parų įvadinio gydymo fazei pailginto atpalaidavimo tabletės netinka. Šios fazės metu juos reikia gydyti kitokiomis nevirapino farmacinėmis formomis, pvz., greito atpalaidavimo tabletėmis arba geriamąja suspensija (žr. 4.2 skyrių).

Tyrimų metu pacientai daugiausia buvo gydyti Viramune kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NATI). Vėlesnis gydymas po terapijos Viramune turi būti paremtas klinikine patirtimi ir atsparumo tyrimais (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Viramune turi paskirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiems žmonėms

Pacientams, kurie pradkami gydyti nevirapinu, rekomenduojama Viramune dozė yra viena 200 mg greito atpalaidavimo tabletė per parą pirmųjų 14 parų laikotarpiu (toks įvadinio gydymo laikotarpis būtinas, kadangi taip gydant rečiau išberia), vėliau – po vieną 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletę kartą per parą, derinant su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais.

Pacientai, kurie jau gydomi 2 kartu per parą vartojamu Viramune greito atpalaidavimo preparatu Pacientams, jau vartojantiems Viramune greito atpalaidavimo preparato 2 kartus per parą kartu su kitokiais antiretrovirusiniais preparatais, gydymą galima keisti Viramune 400 mg pailginto

atpalaidavimo tabletėmis, vartojamomis kartą per parą kartu su kitokiais antiretrovirusiniais preparatais, be įvadinio gydymo Viramune greito atpalaidavimo preparatu.

Viramune reikia derinti mažiausiai su dviem kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Sudėtinio gydymo metu reikia laikytis gamintojo rekomenduotos dozės.

Jeigu pacientas praleidžia dozę ir apie tai prisimena praėjus ne daugiau kaip 12 val. nuo to laiko, kada ją turėjo gerti, praleistą dozę jis turi išgerti kuo greičiau. Jeigu apie praleistą dozę pacientas prisiminė praėjus daugiau negu 12 val., kitą dozę jis turi gerti tik įprastiniu laiku.

Vaikų populiacija

Trijų metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

Pagal dozės rekomendacijas vaikams Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis galima gydyti, laikantis suaugusiems žmonėms rekomenduojamo dozavimo, vaikus, jeigu:

- jie yra ≥ 8 metų ir sveria 43,8 kg arba daugiau;
- jie yra < 8 metų ir sveria 25 kg arba daugiau;
- jeigu jų kūno paviršiaus plotas, apskaičiuotas pagal Mosteller formulę, yra $1,17 \text{ m}^2$ arba didesnis.

Mažesni kaip 3 metų vaikai

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių saugumas ir veiksmingumas mažesniems kaip 3 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Mažesniems kaip 3 metų vaikams bei kitokio amžiaus, svorio bei KPP grupių pacientams gydyti tiekama greito atpalaidavimo geriamoji suspensija (žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką).

Dozės nustatymo aptarimas

Bet kokių gydymo laiku jokiam pacientui bendra paros dozė negali viršyti 400 mg. Pacientus reikia informuoti apie tai, kad Viramune kasdien būtina vartoti taip, kaip skirta.

Pacientų, kuriems 14 parų įvadinio gydymo laikotarpiu pasireiškia išbėrimas, pradėti gydyti Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis negalima tol, kol išbėrimas neišnykęs. Atskirą išbėrimą reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių). Įvadinį gydymą Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama kartą per parą, ilgiau negu 28 paras tęsti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Pacientai, kurie nevirapino vartojimą nutraukė daugiau negu 7 paroms, gydymą turi atnaujinti Viramune greito atpalaidavimo preparatu, laikydamiesi rekomenduojamo dozavimo ir 2 savičių įvadinio gydymo laikotarpio.

Apie toksinį poveikį, dėl kurio Viramune vartojimą reikia nutraukti, žr. 4.4 skyrių.

Senyvi pacientai

Specifinių nevirapino poveikio vyresniems nei 65 metų pacientams tyrimų neatlikta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir dėl to būtina dializė, po kiekvienos dializės rekomenduojama gerti papildomą 200 mg dozę greitai nevirapiną atpalaiduojančio preparato. Pacientams, kurių KrKl yra $\geq 20 \text{ ml/min.}$, dozė keisti nėra būtina (žr. 5.2 skyrių). Dialize gydomiems vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, po kiekvienos dializės rekomenduojama gerti papildomą Viramune geriamosios suspensijos arba greito atpalaidavimo tablečių dozę, atitinkančią 50% rekomenduojamos Viramune geriamosios suspensijos arba greito atpalaidavimo tablečių paros dozės, kad būtų kompensuotas dializės poveikis nevirapino klirensui. Viramune pailginto atpalaidavimo

tablečių poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, netirtas, todėl juos reikia gydyti Viramune greito atpalaidavimo preparatu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*, žr. 4.3 skyrių), nevirapinu gydyti negalima. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozę keisti nėra būtina (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių poveikis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas, todėl juos reikia gydyti Viramune greito atpalaidavimo preparatu.

Vartojimo metodas

Pailginto atpalaidavimo tabletę reikia nuryti užgeriant skysčiu, laužyti ar kramtyti jos negalima. Viramune galima gerti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems jį reikėjo visam laikui nutraukti dėl sunkaus išbėrimo, išbėrimo, susijusio su bendraisiais simptomais, padidėjusio jautrumo reakcijų ar nevirapino sukkelto hepatito.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) arba ASAT ar ALAT kiekis prieš gydymą > 5 VNR (viršutinė normos reikšmė). Gydyti negalima tol, kol ALAT/ASAT kiekis netaps < 5 VNR.

Gydymo atnaujinimas pacientams, kuriems ankstesnio gydymo nevirapinu metu ASAT arba ALAT kiekis buvo > 5 VNR ir kuriems atnaujinus gydymą nevirapinu, atsinaujino kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų vartojimas kartu, kadangi gali sumažėti nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ir dėl to susilpnėti jo klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viramune reikia vartoti tik kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių).

Kaip vieninteliu aktyviu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu Viramune gydyti negalima, kadangi įrodyta, kad monoterapija bet koku antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu lemia virusų atsparumą.

Pirmosios 18 gydymo nevirapinu savaitių yra kritinis laikotarpis, kurio metu pacientą būtina atidžiai stebėti, kad būtų galima atskleisti sunkių ir gyvybei pavojingų odos reakcijų (įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą [SJS] bei toksinę epidermio nekrolizę [TEN]) ir sunkaus hepatito arba kepenų nepakankamumo galimą pasireiškimą. Kepenų ir odos reakcijų rizika yra didžiausia pirmąsias 6 gydymo savaites. Vis dėlto bet kokio kepenų reiškinio rizika išlieka ir praėjus šiam periodui, todėl paciento būklę reikia ir toliau dažnai įvertinti. Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (suaugusioms moterims >250 ląstelių/mm³, suaugusiems vyrams >400 ląstelių/mm³) pradedant gydyti nevirapinu yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika, jeigu pradedant gydyti nevirapinu paciento kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, t.y., koncentracija yra ≥ 50 kopijų/ml. Kadangi kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų metu sunkus ir gyvybei pavojingas toksinis poveikis kepenims pasireiškė daugiausia pacientams, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, todėl suaugusių moterų, kurių CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 250 ląstelių/mm³, ar suaugusių vyrų, kurių CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 400 ląstelių/mm³, ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis, pradėti gydyti nevirapinu negalima, nebent gydymo nauda persvertų riziką. Kai kuriais atvejais kepenų pažeidimas progresavo nepaisant gydymo nutraukimo. Pacientai, kuriems atsiranda hepatito požymių ir simptomų, pasireiškia sunki odos reakcija ar padidėjusio jautrumo reakcija, nevirapino vartojimą turi nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos ištirtų. Po to, kai pasireiškė sunkios kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcijos, vėl pradėti gydyti nevirapinu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Būtina tiksliai nustatyti dozę, ypač vartojamą 14-os parų įvadinio laikotarpio metu (žr. 4.2 skyrių).

Odos reakcijos

Gydant nevirapinu, dažniausiai per pirmas 6 gydymo savaites, pasireiškė sunkios, gyvybei pavojingos, net mirtinos odos reakcijos, tarp jų ir *Stevens-Johnson*'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė ir padidėjusio organizmo jautrumo reakcijos, pasireiškusios išbėrimu, bendraisiais simptomais bei vidaus organų pažeidimu. Pirmąsias 18 gydymo savaitių pacientus būtina atidžiai stebėti. Jeigu atsiranda tik išbėrimas, būtina atidėti ligonio priežiūra. Jei atsiranda sunkus išbėrimas arba išbėrimas, susijęs su bendraisiais simptomais (pvz., karščiavimu, pūslių atsiradimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ar sąnarių skausmu arba bendrojo pobūdžio negalavimu), įskaitant *Stevens-Johnson*'o sindromą bei toksinę epidermio nekrolizę, nevirapino vartojimą visada būtina nutraukti. Nevirapino vartojimą būtina nutraukti ir prasidėjus padidėjusio organizmo jautrumo reakcijai, pasireiškiančiai išbėrimu, bendraisiais simptomais ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant didesnę nei rekomenduojama Viramune dozę, gali didėti odos reakcijų, pvz., *Stevens-Johnson*'o sindromo bei toksinės epidermio nekrolizės, dažnis ir sunkumas.

Pacientams, kuriems pasireiškė su Viramune vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo raudoniolizės atvejų.

Nustatyta, jog kartu vartojamas prednizonas (40 mg paros dozė, vartojama pirmųjų 14 gydymo Viramune parų laikotarpiu) su nevirapinu susijusio odos išbėrimo dažnio nemažina ir gali būti susijęs su išbėrimo pirmųjų 6 gydymo nevirapinu savaitių laikotarpiu dažnio ir sunkumo padidėjimu.

Kai kurie sunkių odos reakcijų rizikos veiksniai nustatyti. Tai gali būti ir nesilaikymas pirmas 14 gydymo parų nustatyto dozavimo, t. y. vartoti 200 mg dozę kartą per parą, ir gerokai pavėluotas kreipimasis į gydytoją nuo simptomų pasireiškimo pradžios. Moterims išbėrimo rizika yra didesnė negu vyrams tiek gydant nevirapinu, tiek ir kitokiais antiretrovirusiniais preparatais.

Pacientus būtina įspėti, kad išbėrimas yra pagrindinis toksinio nevirapino poveikio požymis. Reikia paaiškinti, kad atsiradus bet kokiam išbėrimui, būtina skubiai informuoti gydytoją ir kad į jį nuo išbėrimo simptomų pasireiškimo pradžios reikia kreiptis nedelsiant. Dažniausiai su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas pasireiškia per pirmąsias 6 gydymo savaites, vadinasi, šiuo laikotarpiu būtina atidžiai stebėti, ar jis neatsiranda.

Pacientams būtina paaiškinti, kad jei atsiranda bet koks išbėrimas per pirmąsias 14 gydymo parų, vaisto dozė nebus didinama tol, kol neišnyks išbėrimas. Ilgiau negu 28 paras 200 mg kartą per parą vartojama doze gydyti negalima. Šiam periodui praėjus, dėl galimos nepakankamos ekspozicijos ir atsparumo rizikos reikia ieškoti alternatyvaus gydymo būdo.

Atsiradus sunkiam išbėrimui ar išbėrimui, susijusiam su bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, pūsliniu išbėrimu, burnos pažeidimu, konjunktyvitu, veido edema, raumenų ir sąnarių skausmu, bendrojo pobūdžio negalavimu, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis juos ištirtų. Tokiems ligoniams atnaujinti gydymą nevirapinu draudžiama.

Įtarus, jog pacientui atsirado su nevirapino vartojimu susijęs išbėrimas, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu ASAT arba ALAT kiekis vidutiniškai ar labai padidėjęs ($> 5\text{VNR}$), nevirapino vartojimą reikia visai nutraukti.

Jeigu prasideda padidėjusio organizmo jautrumo reakcija, pasireiškianti išbėrimu ir bendraisiais simptomais, pvz., karščiavimu, sąnarių ar raumenų skausmu, limfmazgių padidėjimu ir vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija, inkstų funkcijos sutrikimu, nevirapino vartojimą būtina visai nutraukti ir daugiau nebeatnaujinti (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų reakcijos

Nevirapinu gydomiems ligoniams pasitaikė sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą, atvejų. Pirmos 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl pacientą būtina atidžiai stebėti. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis kepenų reakcijų pasireiškimo rizika yra didžiausia. Nepageidaujamų reiškinių kepenims pavojus išlieka ir praėjus minėtam laikotarpiui, todėl pacientą dažnai reikia tirti ir tolesnio gydymo metu.

Pacientams, kuriems pasireiškė su nevirapino vartojimu susijusi odos ir (arba) kepenų reakcija, buvo rbdomiolizės atvejų.

Jeigu ASAT arba ALAT kiekis yra $\geq 2,5$ VNR ir/arba žmogus serga dar ir hepatitu B arba (ir) hepatitu C, gydymo antiretrovirusiniais preparatais, įskaitant nevirapiną metu yra didesnė nepageidaujamų kepenų reakcijų pasireiškimo rizika.

Moteriška lytis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti nevirapinu anksčiau negydytiems pacientams yra susiję su didesne nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Gydymo nevirapinu metu moterims simptominių, dažnai susijusių su išbėrimu, kepenų reiškinių rizika yra 3 kartus didesnė negu vyrams (5,8%, palyginti su 2,2%), o anksčiau negydytiems bet kokios lyties pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis pradedant gydyti nevirapinu, yra didesnė simptominių kepenų reiškinių rizika. Retrospektyvinės apžvalgos, daugiausiai pacientų, kurių kraujo plazmoje ŽIV-1 virusų kiekis buvo 50 kopijų/ml arba didesnis, duomenimis, moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra >250 ląstelių/mm³, simptominių nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika yra 12 kartų didesnė, negu moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra < 250 ląstelių/mm³ (11%, palyginti su 0,9%). Rizikos padidėjimas stebėtas vyrams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis ir CD4 ląstelių kiekis >400 ląstelių/mm³ (6,3%, palyginti su 1,2% vyrams, kurių CD4 ląstelių kiekis < 400 ląstelių/mm³). Pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nenustatomas virusų kiekis (t. y. <50 kopijų/ml.), šio toksinio poveikio rizikos padidėjimo, paremto CD4 ląstelių kiekio slenksčiu, nenustatyta.

Ligoniams reikia paaiškinti, kad kepenų reakcijos yra pagrindinis toksinis nevirapino poveikis, todėl pirmąsias 18 gydymo savaitių būtina atidi gydytojo priežiūra. Juos būtina informuoti, kad atsiradus simptomų, rodančių, jog gali būti hepatitas, nevirapino vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat kreiptis į gydytoją, kad jis padarytų tyrimus, įskaitant ir kepenų funkcijos tyrimus.

Kepenų funkcijos stebėseną

Prieš pradėdant gydyti nevirapinu ir tinkamais intervalais gydymo metu, reikia atlikti biocheminius tyrimus, kurie apima kepenų funkcijos tyrimus.

Gydant nevirapinu, stebėti kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčiai, kai kurie jų atsirado jau per pirmas kelias gydymo savaites.

Dažnai būna besimptomis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, tačiau tai nebūtinai reiškia, kad draudžiama vartoti nevirapino. Dėl besimptomio gama gliutamilttransferazės (GGT) kiekio padidėjimo kraujyje toliau gydyti nevirapinu nedraudžiama.

Pirmus 2 gydymo mėnesius kepenų funkciją reikia tirti kas 2 savaites, po to trečią mėnesį ir reguliariai tolesnio gydymo metu. Kepenų funkcijos tyrimus būtina atlikti ir tuo atveju, jeigu atsiranda hepatito ar (ir) organizmo jautrumo padidėjimo požymių.

Jeigu prieš gydymą arba gydymo metu ALAT arba ASAT aktyvumas tampa $\geq 2,5$ VNR, kepenų funkciją reikia tirti dažniau reguliarių apsilankymų pas gydytoją metu. Pacientų, kurių organizme prieš gydymą ASAT arba ALAT aktyvumas yra > 5 VNR, nevirapinu gydyti draudžiama tol, kol jis netaps < 5 VNR (žr. 4.3 skyrių).

Gydytojas ir pacientas turi žinoti, kad hepatito prodromo simptomai ir požymiai yra anoreksija, pykinimas, gelta, bilirubinemija, betulžės išmatos, hepatomegalija arba kepenų jautrumas. Pacientą būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu minėtų simptomų atsiranda, būtina tuoj pat kreiptis į gydytoją.

Jeigu gydymo metu ASAT arba ALAT kiekis padidėja > 5 VNR, nevirapino vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Jei ASAT ir ALAT kiekis tampa toks, koks buvo prieš gydymą, neatsiranda hepatito simptomų ir požymių, išbėrimo, bendrųjų simptomų ar kitokių požymių, rodančių, organų funkcijos sutrikimą, kai kuriems pacientams gydymą nevirapinu gali būti įmanoma atnaujinti, tačiau tokiu atveju pirmas 14 parų reikia vartoti po 200 mg per parą, vėliau – po 400 mg. Tokiems ligoniams reikia dažniau tirti kepenų funkciją. Jeigu kepenų funkcijos tyrimo duomenys vėl rodo nukrypimą nuo normos, nevirapino vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

Jeigu prasideda hepatitas, pasireiškiantis anoreksija, pykinimu, vėmimu, gelta ir laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiais (pavyzdžiui, nurodantiems vidutinišką arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą (išskyrus GGT kiekio pokytį)), nevirapino vartojimą būtina nutraukti visam laikui. Pacientams, kuriems gydymas buvo nutrauktas dėl nevirapino sukulto hepatito, gydymą Viramune atnaujinti draudžiama.

Kepenų ligos

Viramune saugumas ir veiksmingumas žmonėms, kuriems yra reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti. Viramune draudžiama vartoti ligoniams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C*) (žr. 4.3 skyrių). Farmakokinetikos tyrimų rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh B*), nevirapino reikia skirti atsargiai. Kelis antiretrovirusinius vaistinius preparatus vartojantiems ligoniams, sergantiems dar ir lėtiniu hepatitu B arba hepatitu C, yra didesnė sunkių, net mirtinų, nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Jeigu ligonį reikia gydyti ir antivirusiniais vaistiniaisiais preparatais nuo hepatito B arba hepatito C, reikia susipažinti su informacija apie šiuos vaistinius preparatus.

Keliais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems jau prieš gydymą buvo kepenų funkcijos pakenkimai, įskaitant aktyvų lėtinį hepatitą, dažniau būna kepenų funkcijos sutrikimai, todėl tokius ligonius būtina tinkamu būdu stebėti. Jeigu atsiranda duomenų, rodančių, kad kepenų liga sunkėja, gydymą reikia laikinai arba visiškai nutraukti.

Kiti įspėjimai

Kai kuriems ŽIV neužsikrėtusiems žmonėms, kurie daugkartines Viramune dozes vartojo užsikrėtimo profilaktikai po patirtos ekspozicijos (PEP) (tokia indikacija neįteisinta), pasireiškė sunkus toksinis poveikis kepenims, įskaitant ir funkcijos nepakankamumą, dėl kurio kepenis reikėjo persodinti. Specifiniais tyrimais Viramune vartojimas, ypač ilgalaikis, PEP atveju nenustatinėtas, todėl griežtai varžomas.

Nevirapinas, vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, ŽIV-1 užsikrėtusių žmonių neišgydo, todėl jiems gali pasireikšti su ŽIV-1 infekcijos progresavimu susijusios ligos, tarp jų ir oportunistinės infekcijos.

Viramune gydomoms moterims pastojimo kontrolei naudoti vien hormoninį, tačiau kitokį negu depo-medroksiprogesterono acetato (DMPA), kontracepcijos būdą negalima, kadangi nevirapinas gali sumažinti hormoninių vaistinių preparatų koncentraciją kraujo plazmoje. Dėl minėtos priežasties ir dėl to, kad sumažėtų partnerio užkrėtimo ŽIV-1 galimybė, lytinių santykių metu rekomenduojama naudotis užtvarinės kontracepcijos būdu (pvz., prezervatyvu). Jeigu nevirapinu gydoma moteris vartoja postmenopauzinių hormoninių preparatų, būtina sekti jų sukeltą terapinį poveikį.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje reikia tirti remiantis patvirtintomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikinių tyrimų metu Viramune vartojimas buvo susijęs su didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio kiekio padidėjimu ir bendro cholesterolio su DTL cholesteroliu santykio pagerėjimu. Vis dėlto kadangi specifinių tyrimų neatlikta, klinikinė minėtų pokyčių įtaka nežinoma. Be to, nebuvo įrodyta, kad Viramune sukelia gliukozės apykaitos sutrikimus.

Kaulų nekrozė. Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Turimi farmakokinetikos duomenys rodo, kad rifampicino ir nevirapino kartu vartoti nerekomenduojama. Be to, nerekomenduojama vartoti toliau išvardytų medikamentų su sudėtiniais junginiais su Viramune: efavirenzo, ketokonazolo, etravirino, rilpivirino, elvitegraviro (kartu su kobicistatu), atazanaviro (kartu su ritonaviru), fosamprenaviro (jei kartu nevirapino dozėmis) (žr. 4.5 skyrių).

Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija, todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Reikia atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus.

Ar Viramune 100 mg ar 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra keistinos su 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis, duomenų nėra, todėl suaugusių žmonių negalima gydyti nei 50 mg, nei 100 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis.

Laktozė. Didžiausioje rekomenduojamoje Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių paros dozėje yra 400 mg laktozės.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Kai kurie pacientai pranešė apie išmatose pastebėtas liekanas, kurios gali būti panašios į sveikas tabletes. Remiantis iki šiol turėtais duomenimis, neįrodyta, kad tai veiktų reakciją į gydymą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Toliau pateikti duomenys buvo gauti Viramune greito atpalaidavimo preparatų tyrimų metu, tačiau manoma, kad jie taikytini visoms farmacinėms jo formoms.

Nevirapinas sužadina CYP 3A, galbūt ir CYP 2B6. Stipriausias sužadinimas pasireiškia praėjus 2 – 4 savaitėms nuo gydymo daugkartinėmis dozėmis pradžios.

Kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja šie fermentai, koncentracija kraujo plazmoje gali būti mažesnė. Rekomenduojama atidžiai sekti kartu su nevirapinu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja P 450 fermentai, terapinį veiksmingumą.

Maistas, antacidiniai preparatai bei vaistiniai preparatai, kuriuose yra šarminio buferio, nevirapino absorbcijos neveikia.

Sąveikos duomenys pateikiami kaip geometrinis vidurkis su 90% pasikliautiniu intervalu (90% PI), jeigu šie duomenys nustatyti. N – nenustatomas, ↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – poveikis nepasireiškė.

Vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Sąveika	Patarimai dėl derinimo
PRIEŠINFEKGINIAI		
ANTIRETROVIRUSINIAI		
NATI		
Didanozinas 100-150 mg 2 kartus per parą	Didanozino AUC ↔ 1,08 (0,92-1,27) Didanosino C _{min} N Didanosino C _{max} ↔ 0,98 (0,79-1,21)	Didanozino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Emtricitabinas	Emtricitabinas nėra žmogaus CYP 450 fermento inhibitorius.	Viramune ir emtricitabino galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Abakaviras	Žmogaus kepenų mikrosomose abakaviras neslopina citochromo P450 izoformų.	Viramune ir abakaviro galima kartu vartoti nekeičiant dozės.
Lamivudinas 150 mg 2 kartus per parą	Tariamo lamivudino klirenso ir pasiskirstymo tūrio pokyčių	Lamivudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

	nebuvimas rodo, kad nevirapinas poveikio lamivudino klirensui nedaro.	
Stavudinas 30/40 mg 2 kartus per parą	Stavudino AUC ↔ 0,96 (0,89-1,03) Stavudino C _{min} N Stavudino C _{max} ↔ 0,94 (0,86-1,03) Nevirapino kiekis, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, nekito.	Stavudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Tenofoviras 300 mg kartą per parą	Vartojant kartu su nevirapinu, tenofoviro kiekis kraujo plazmoje nekinta. Poveikio nevirapino kiekiui kraujo plazmoje tenofoviras nedaro.	Tenofoviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Zidovudinas 100-200 mg 3 kartus per parą	Zidovudino AUC ↓ 0,72 (0,60-0,96) Zidovudino C _{min} N Zidovudino C _{max} ↓ 0,70 (0,49-1,04) Zidovudinas nevirapino farmakokinetikos neveikia.	Zidovudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės. Su gydymu zidovudinu dažnai būna susijusi granulocitopenija, todėl nevirapinu ir kartu zidovudinu gydomiems pacientams, daugiausia vaikams ir paaugliams bei pacientams, kurie vartoja didesnę zidovudino dozę arba kurių kaulų čiulpų rezervas menkas, ypač tiems, kurie serga progresavusia ŽIV liga, yra didesnė granulocitopenijos rizika. Reikia atidžiai stebėti tokių pacientų kraujo parametrus.
NNATI		
Efavirenzas 600 mg kartą per parą	Efavirenzos AUC ↓ 0,72 (0,66-0,86) Efavirenzos C _{min} ↓ 0,68 (0,65-0,81) Efavirenzos C _{max} ↓ 0,88 (0,77-1,01)	Efavirenzos vartoti kartu su Viramune nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių) dėl adityvaus toksinio poveikio ir naudos nebuvimo didesnio veiksmingumo už monoterapiją bet kokių NNATI atžvilgiu (žr. 5.1 skyriuje pateiktus tyrimo 2NN rezultatus).
Etravirinas	Etravirino vartojant kartu su nevirapinu, gali reikšmingai sumažėti etravirino koncentracija kraujo plazmoje ir etravirinas gali prarasti terapinį poveikį.	Viramune vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rilpivirinas	Sąveika netirta.	Viramune vartoti kartu su NNATI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
PI		
Atazanaviras/ritonaviras 300/100 mg kartą per parą 400/100 mg kartą per parą	<u>Atazanaviro/r 300/100mg</u> Atazanaviro/r AUC ↓ 0,58 (0,48-0,71) Atazanaviro/r C _{min} ↓ 0,28 (0,20-0,40) Atazanaviro/r C _{max} ↓ 0,72 (0,60-0,86) <u>Atazanaviro/r 400/100mg</u> Atazanaviro/r AUC ↓ 0,81 (0,65-1,02) Atazanaviro/r C _{min} ↓ 0,41 (0,27-0,60) Atazanaviro/r C _{max} ↔ 1,02 (0,85–1,24) (palyginti su 300/100 mg be nevirapino) Nevirapino AUC ↑ 1,25 (1,17-1,34) Nevirapino C _{min} ↑ 1,32 (1,22–1,43) Nevirapino C _{max} ↑ 1,17 (1,09-1,25)	Viramune vartoti kartu su atazanaviru/ritonaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras 400/100 mg 2 kartus per parą	Darunaviro AUC ↑ 1,24 (0,97-1,57) Darunaviro C _{min} ↔ 1,02 (0,79-1,32) Darunaviro C _{max} ↑ 1,40 (1,14-1,73) Nevirapino AUC ↑ 1,27 (1,12-1,44) Nevirapino C _{min} ↑ 1,47 (1,20-1,82) Nevirapino C _{max} ↑ 1,18 (1,02-1,37)	Darunaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Fosamprenaviras 1400 mg 2 kartus per parą	Amprenaviro AUC ↓ 0,67 (0,55-0,80) Amprenaviro C _{min} ↓ 0,65 (0,49-0,85) Amprenaviro C _{max} ↓ 0,75 (0,63-0,89) Nevirapino AUC ↑ 1,29 (1,19-1,40) Nevirapino C _{min} ↑ 1,34 (1,21-1,49) Nevirapino C _{max} ↑ 1,25 (1,14-1,37)	Fosamprenavirą derinti su Viramune nerekomenduojama, jeigu kartu negydoma ritonaviru (žr. 4.4 skyrių).
Fosamprenaviras/ritonaviras 700/100 mg 2 kartus per parą	Amprenaviro AUC ↔ 0,89 (0,77-1,03)	Fosamprenaviro/ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

	<p>Amprenaviro C_{\min} ↓ 0,81 (0,69-0,96)</p> <p>Amprenaviro C_{\max} ↔ 0,97 (0,85-1,10)</p> <p>Nevirapino AUC ↑ 1,14 (1,05-1,24)</p> <p>Nevirapino C_{\min} ↑ 1,22 (1,10-1,35)</p> <p>Nevirapino C_{\max} ↑ 1,13 (1,03-1,24)</p>	
Lopinaviras/ritonaviras (kapsulės) 400/100 mg 2 kartus per parą	<p><u>Suaugusieji pacientai</u></p> <p>Lopinaviro AUC ↓ 0,73 (0,53-0,98)</p> <p>Lopinaviro C_{\min} ↓ 0,54 (0,28-0,74)</p> <p>Lopinaviro C_{\max} ↓ 0,81 (0,62-0,95)</p>	Kartu su Viramune vartojamą lopinaviro/ritonaviro, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 533/133 mg (4 kapsulių) arba 500/125 mg (5 kapsulės po 100/25 kiekviena) 2 kartus per parą. Viramune derinant su lopinaviru, dozės keisti nereikia.
Lopinaviras/ritonaviras (geriamasis tirpalas) 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą	<p><u>Vaikai ir paaugliai</u></p> <p>Lopinaviro AUC ↓ 0,78 (0,56-1,09)</p> <p>Lopinaviro C_{\min} ↓ 0,45 (0,25-0,82)</p> <p>Lopinaviro C_{\max} ↓ 0,86 (0, 64-1,16)</p>	Vaikams, kartu su Viramune vartojamą lopinaviro/ritonaviro dozę, geriamą valgio metu, reikia didinti iki 300/75 mg/m ² 2 kartus per parą, ypač atveju, jeigu įtariama, kad jautrumas lopinavirui/ritonavirui sumažėjęs.
Ritonaviras 600 mg 2 kartus per parą	<p>Ritonaviro AUC ↔ 0,92 (0,79-1,07)</p> <p>Ritonaviro C_{\min} ↔ 0,93 (0,76-1,14)</p> <p>Ritonaviro C_{\max} ↔ 0,93 (0,78-1,07)</p> <p>Nevirapinas. Kartu vartojamas ritonaviras nevirapino kiekio kraujo plazmoje reikšmingai nekeičia.</p>	Ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Sakvinaviras/ritonaviras	Riboti duomenys, gauti gydymą minkštomis sakvinaviro kapsulėmis papildžius ritonaviru, kliniškai reikšmingos sąveikos tarp sakvinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, ir nevirapino nerodo.	Sakvinaviro/ritonaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Tipranaviras/ritonaviras 500/200 mg 2 kartus per parą	Specifinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Riboti duomenys, gauti IIa fazės tyrimų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais metu, rodo nereikšmingą TPV C_{\min} sumažėjimą 20%.	Tipranaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

PATEKIMO INHIBITORIAI		
Enfuvirtidas	Atsižvelgiant į metabolizmo būdą, kliniškai reikšminga enfuvirtido ir nevirapino sąveika nėra tikėtina.	Enfuvirtido kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Maravirokas 300 mg kartą per parą	Maraviroko AUC ↔ 1,01 (0,6 - 1,55) Maraviroko C _{min} N Maraviroko C _{max} ↔ 1,54 (0,94- 2,52) palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis Nevirapino koncentracija nematuota, poveikis nėra tikėtinas.	Maraviroko kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
INTEGRAZĖS INHIBITORIAI		
Elvitegraviras/kobicistatas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kobicistatas yra citochromo P450 3A inhibitorius. Jis reikšmingai taip, kaip ir kitus metabolizmo kelius, slopina kepenų fermentus. Todėl kartu vartojant gali pakisti kobicistato ir Viramune koncentracijos plazmoje rezultatai.	Viramune ir elvitegraviro derinio kartu su kobicistatu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą	Klinikinių duomenų nėra. Atsižvelgiant į raltegraviro metabolizmo būdą, sąveika nėra tikėtina.	Raltegraviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas 500 mg 2 kartus per parą	Klaritromicino AUC ↓ 0,69 (0,62- 0,76) Klaritromicino C _{min} ↓ 0,44 (0,30- 0,64) Klarithromicino C _{max} ↓ 0,77 (0,69- 0,86) Metabolito 14-OH klaritromicino AUC ↑ 1,42 (1,16-1,73) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{min} ↔ 0 (0,68-1,49) Metabolito 14-OH klaritromicino C _{max} ↑ 1,47 (1,21-1,80) Nevirapino AUC ↑ 1,26 Nevirapino C _{min} ↑ 1,28 Nevirapino C _{max} ↑ 1,24 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.	Klaritromicino ekspozicija reikšmingai sumažėjo, 14-OH metabolito – padidėjo. Kadangi aktyvaus klaritromicino metabolito aktyvumas prieš <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> yra mažesnis, gali kisti visas aktyvumas prieš ligos sukėlėją. Klaritromiciną reikia keisti kitu preparatu, pvz., azitromicinu. Patariama atidžiai stebėti, ar nesutrunka kepenų funkcija.
Rifabutinas 150 mg arba 300 mg kartą per parą	Rifabutino AUC ↑ 1,17 (0,98- 1,40) Rifabutino C _{min} ↔ 1,07 (0,84- 1,37) Rifabutino C _{max} ↑ 1,28 (1,09-1,51)	Reikšmingo poveikio rifabutino ir Viramune farmakokinetikai nepastebėta. Rifabutino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės. Kadangi atskirų pacientų organizme kintamumas yra

	<p>Metabolito 25-O-desacetylriřabutino AUC ↑ 1,24 (0,84-1,84) Metabolito 25-O-desacetylriřabutino C_{min} ↑ 1,22 (0,86-1,74) Metabolito 25-O-desacetylriřabutino C_{max} ↑ 1,29 (0,98-1,68)</p> <p>Pastebėtas kliniřkai nereikřmingas tariamo nevirapino klirensa padidėjimas (9%), palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>didelis, kai kurių pacientų organizme rifabutino ekspozicija gali labai padidėti ir dėl to kilti didesnė toksinio rifabutino poveikio rizika. Vadinasi, rifabutinu kartu su Viramune reikia gydyti atsargiai.</p>
Rifampicinas 600 mg kartą per parą	<p>Rifampicino AUC ↔ 1,11 (0,96-1,28) Rifampicino C_{min} N Rifampicino C_{max} ↔ 1,06 (0,91-1,22)</p> <p>Nevirapino AUC ↓ 0,42 Nevirapino C_{min} ↓ 0,32 Nevirapino C_{max} ↓ 0,50 palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis.</p>	<p>Viramune derinti su rifampicinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu pacientą, užsikrėtusį ir tuberkulioze, reikia gydyti Viramune turinčiu režimu, vietoj rifampicino reikia skirti vartoti rifabutino.</p>
PRIEŠGRYBELINIAI PREPARATAI		
Flukonazolas 200 mg kartą per parą	<p>Flukonazolo AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) Flukonazolo C_{min} ↔ 0,93 (0,86-1,01) Flukonazolo C_{max} ↔ 0,92 (0,85-0,99)</p> <p>Nevirapino ekspozicija ↑100%, palyginti su ankstesniais kontroliniais duomenimis, gautais gydant vien nevirapinu.</p>	<p>Dėl Viramune ekspozicijos padidėjimo rizikos, kartu šiais vaistiniais preparatais reikia gydyti atsargiai ir atidžiai pacientą stebint.</p>
Itrakonazolas 200 mg kartą per parą	<p>Itrakonazolo AUC ↓ 0,39 Itrakonazolo C_{min} ↓ 0,13 Itrakonazolo C_{max} ↓ 0,62</p> <p>Nevirapinas. Nevirapino farmakokinetikos parametrai reikřmingai nesiskyrė.</p>	<p>Gydant šiais vaistiniais preparatais kartu, svarstytiinas itrakonazolo dozės didinimas.</p>
Ketokonazolas 400 mg kartą per parą	<p>Ketokonazolo AUC ↓ 0,28 (0,20-0,40) Ketokonazolo C_{min} N Ketokonazolo C_{max} ↓ 0,56 (0,42-0,73)</p> <p>Nevirapino koncentracija kraujo plazmoje ↑ 1,15-1,28, palyginti su</p>	<p>Ketokonazolo derinti su Viramune nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>

	ankstesniais kontroliniais duomenimis.	
PRIEŠVIRUSINIAI PREPARATAI NUO LĒTINIO HEPATITO B IR HEPATITO C		
Adefoviras	Tyrimų <i>in vitro</i> duomenys rodo silpną antagonistinį adefoviro poveikį nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Adefoviras nedaro poveikio nė vienam įprastam CYP izofermentui, žmogaus organizme dalyvaujančiam vaistinių preparatų metabolizme, ir išskiriamas pro inkstus. Reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Adefoviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Entekaviras	Entakaviras nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl entekaviro metabolizmo būdo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Entekaviro kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Interferonai (pegiliuoti interferonai afa 2a ir alfa 2B)	Interferonai neturi žinomo poveikio CYP 3A4 ar 2B6. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Interferonų kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Ribavirinas	Tyrimų <i>in vitro</i> rezultatai rodo silpną ribavirino antagonistizmą nevirapinui (žr. 5.1 skyrių). Klinikiniais tyrimais tai nepatvirtinta ir veiksmingumo sumažėjimas nėra tikėtinas. Ribavirinas citochromo P 450 fermentų neslopina, Toksinio poveikio tyrimų metu įrodymų, kad ribavirinas indukuotų kepenų fermentus, negauta. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Ribavirino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Telbivudinas	Telbivudinas nėra citochromo P 450 (CYP 450) fermentų substratas, induktorius ar inhibitorius. Dėl telbivudino metabolizmo kliniškai reikšminga vaistinių preparatų tarpusavio sąveika nėra tikėtina.	Telbivudino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
ANTACIDINIAI PREPARATAI		
Cimetidinas	Cimetidinas. Reikšmingo poveikio cimetidino farmakokinetikos parametrams nepastebėta. Nevirapino C_{\min} ↑ 1,07	Cimetidino kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.

ANTITROMBOZINIAI PREPARATAI		
Varfarinas	Nevirapino ir antitrombozinio preparato varfarino sąveika yra sudėtinga, kadangi šiais vaistiniais preparatais gydant kartu, kraujo krešėjimo laikas gali ir pailgėti, ir sutrumpėti.	Reikia atidžiai sekti antikoaguliacinio poveikio stiprumą.
KONTRACEPTIKAI		
Depo medroksiprogesterono acetatas (DMPA) 150 mg kas 3 mėn.	DMPA AUC ↔ DMPA C _{min} ↔ DMPA C _{max} ↔ Nevirapino AUC ↑ 1,20 Nevirapino C _{max} ↑ 1,20	Kartu vartojamas Viramune DMPA sukeliama ovuliacijos slopinimo nekeičia. DMPA kartu su Viramune galima vartoti nekeičiant dozės.
Etinilestradiolis (EE) 0,035 mg	EE AUC ↓ 0,80 (0,67 - 0,97) EE C _{min} N EE C _{max} ↔ 0,94 (0,79 - 1,12)	Viramune gydomoms moterims pastojimo kontrolei vartoti vien tik geriamųjų kontraceptikų negalima (žr. 4.4 skyrių). Kokias geriamųjų arba kitokiu būdu vartojamųjų hormoninių kontraceptikų, tačiau kitokių negu DMPA, dozes reikėtų vartoti kartu su Viramune, atsižvelgiant į saugumą ir veiksmingumą, nenustatyta.
Noretindronas (NET) 1 mg (viena dozė)	NET AUC ↓ 0,81 (0,70 - 0,93) NET C _{min} N NET C _{max} ↓ 0,84 (0,73 - 0,97)	
ANALGETIKAI/OPIOIDAI		
Metadonas individuali paciento dozė	Metadono AUC ↓ 0,40 (0,31 - 0,51) Metadono C _{min} N Metadono C _{max} ↓ 0,58 (0,50 - 0,67)	Reikia stebėti, ar pacientams, kuriems taikomas palaikomasis gydymas metadonu, pradėjus gydyti Viramune, neatsiranda abstinencijos simptomų, prireikus – atitinkamai keisti metadono dozę.
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Paprastųjų jonažolių preparatai	Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais (<i>Hypericum perforatum</i>) vartojamo nevirapino kiekis kraujo serume gali būti mažesnis, kadangi paprastosios jonažolės sužadina vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus ir (arba) pernašos baltymus.	Vaistažolių preparatų, kuriuose yra paprastųjų jonažolių, kartu su Viramune vartoti nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jų jau vartoja, reikia patikrinti nevirapino bei, jeigu įmanoma, virusų kiekį organizme ir nutraukti paprastųjų jonažolių preparatų vartojimą. Jų vartojimą nutraukus, nevirapino kiekis gali padidėti, todėl gali prireikti keisti Viramune dozę. Paprastųjų jonažolių vartojimą nutraukus, jų sukeltas sužadinamasis poveikis gali išlikti mažiausiai 2 savaites.

Kita informacija

Nevirapino metabolitai. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog dapsonas, rifabutinas, rifampicinas ir trimetoprimo/sulfametoksazolo darinys, hidroksilintų nevirapino metabolitų formavimuisi įtakos nedaro, o ketokonazolas ir eritromicinas pastebimai jį mažina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims geriamųjų kontraceptikų, kaip vienintelės apsaugos nuo pastojimo priemonės, vartoti negalima, kadangi nevirapinas gali mažinti šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Šiuo metu turimi nėščių moterų tyrimų duomenys rodo, kad sklaidos trūkumų arba toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui nevirapinas nesukelia. Daugiau svarbių epidemiologinių duomenų kol kas nėra. Poveikio reprodukcijai tyrimų su vaikingomis žiurkėmis ir triušiais metu pastebimo teratogeniškumo neaptikta (žr. 5.3 skyrių). Pakankamų ir gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Nėščioms moterims nevirapino skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Kadangi toksinis poveikis kepenims dažniau pasireiškia moterims, kurių organizme CD4 ląstelių kiekis yra didesnis kaip 250 ląstelių/mm³ ir kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 RNR kiekis (50 kopijų/ml arba daugiau), į šias būkles būtina atsižvelgti priimant gydymo sprendimą (žr. 4.4 skyrių). Duomenų nepakanka įrodyti, kad toksinio poveikio rizikos padidėjimo nebuvimas pradedant gydyti nevirapinu, stebėtas anksčiau gydytoms moterims, kurių kraujo plazmoje virusų kiekis yra nenustatomas (ŽIV-1 virusų kiekis plazmoje mažesnis kaip 50 kopijų/ml) ir CD ląstelių kiekis yra didesnis negu 250 ląstelių/ml, liečia ir nėščias moteris. Į visus šiai svarstomai problemai spręsti skirtus atsitiktinių imčių tyrimus nėščios moteris specialiai nebuvo įtrauktos ir kohortiniuose tyrimuose bei metaanalizėje nėščių moterų atstovavimas buvo nepakankamas.

Žindymas

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu žiurkėms stebėtas vaisingumo sutrikimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio vairavimui ir mechanizmų valdymui specifinių tyrimų neatlikta. Vis dėlto pacientams reikia pasakyti, kad gydymo nevirapinu metu jiems gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų, pvz., nuovargis. Vadinasi, reikia patarti atsargiai vairuoti automobilį ir valdyti mechanizmus. Pasireiškus nuovargiui, pacientai turi vengti galimai pavojingos veiklos, tokios kaip vairavimo ir mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio tyrimo 1100.1486 (VERxVE) metu anksčiau negydytiems pacientams dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis (įskaitant įvadinio gydymo greito atpalaidavimopreparatu fazę), buvo išbėrimas, pykinimas, kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos, galvos skausmas, nuovargis, hepatitas, pilvo skausmas, viduriavimas ir karščiavimas. Naujų Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių nepageidaujamų reakcijų, kurios anksčiau nebūtų buvusios nustatytos Viramune greito atpalaidavimo tabletėms arba geriamajai suspensijai, nepastebėta.

Nevirapinui esant rinkoje sukaupti duomenys rodo, jog sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra Stevens-Johnson'o sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, sunkus hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas ir medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, apibūdinamas išbėrimu su bendraisiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ir limfadenopatija, bei vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu. Pirmosios 18 gydymo savaitių yra kritinis laikotarpis, todėl ligonį būtina atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Toliau išvardytos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios gali būti susijusios su Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių vartojimu. Žemiau nurodytas dažnis yra paremtas Viramune greito atpalaidavimo preparato (įvadinio gydymo fazės metu, 1-oji lentelė) ir Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių (po atsiktinių imčių būdu suskirstymo į grupes tolesniam gydymui, t. y. palaikomojo gydymo fazės metu, 2-oji lentelė) nepageidaujamų reakcijų, pastebėtų klinikinio tyrimo 1100.1486 metu 1 068 pacientams, kurie Viramune buvo gydyti taikant foninį gydymą tenofoviru/emtricitabinu.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$).

1 lentelė. Įvadinio gydymo Viramune greito atpalaidavimo preparatu fazė

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni granulocitopenija
Reti anemija

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą bei dilgėlinę), medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, anafilaksinė reakcija

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni galvos skausmas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni pilvo skausmas, pykinimas, viduriavimas
Nedažni vėmimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nedažni gelta, žaibiškas hepatitas (jis gali būti mirtinas)
Reti hepatitas (įskaitant sunkų ir gyvybei pavojingą toksinį poveikį kepenims) (0,09%)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni išbėrimas (6,7%)
Nedažni Stevens-Johnson'o sindromas/ toksinė epidermio nekrolizė (šie sutrikimai gali būti mirtini) (0,2%), angioneurozinė edema, dilgėlinė

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni artralgija, mialgija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni nuovargis, karščiavimas

Tyrimai

Nedažni kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas, transaminazių kiekio padidėjimas, aspartataminotransferazės kiekio padidėjimas, γ -gliutamilttransferazės kiekio padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, per didelis transaminazių kiekis kraujyje), fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje, kraujospūdžio padidėjimas

2 lentelė. Palaikomojo gydymo Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis fazė

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni anemija, granulocitopenija

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni jautrumo padidėjimas (įskaitant anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą, dilgėlinę), medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, anafilaksinė reakcija

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni galvos skausmas

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas

Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Dažni hepatitas (įskaitant sunkų ir gyvybei pavojingą toksinį poveikį kepenims) (1,6%)

Nedažni gelta, žaibiškas hepatitas (jis gali būti mirtinas)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni išbėrimas (5,7%)

Nedažni Stevens-Johnson'o sindromas/ toksinė epidermio nekrolizė (šie sutrikimai gali būti mirtini) (0,6%), angioneurozinė edema, dilgėlinė

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni artralgija, mialgija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni nuovargis

Nedažni karščiavimas

Tyrimai

Dažni kepenų funkcijos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos (alaninaminotransferazės kiekio padidėjimas, transaminazių kiekio padidėjimas, aspartataminotransferazės kiekio padidėjimas, γ -gliutamilttransferazės kiekio padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas, per didelis transaminazių kiekis kraujyje), fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje, kraujospūdžio padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Toliau minimos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos kitų nevirapino tyrimų arba rinkos stebėsenos metu, tačiau atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo 1100.1486 metu jų atvejų nebuvo. Kadangi įvadinės gydymo Viramune greito atpalaidavimo preparatu fazės metu nustatyta granulocitopenija, medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, anafilaksinė reakcija, gelta, žaibiškas hepatitas (galimai mirtinas), dilgėlinė, fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje ir kraujospūdžio padidėjimas tyrimo 1100.1486 metu nepasireiškė, jų dažnis buvo įvertintas remiantis statistiniu apskaičiavimu, paremtu pacientų, nevirapino greito atpalaidavimo preparatu gydytų atsitiktinių imčių kontroliuojamo klinikinio tyrimo 1100.1486 įvadinės fazės metu, bendru skaičiumi (n = 1 068).

Atitinkamai, kadangi tyrimo 1100.1486 metu anemija, granulocitopenija, anafilaksinė reakcija, gelta Stevens-Johnson'o sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (galimai mirtini), angioneurozinė edema, fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje ir kraujospūdžio padidėjimas palaikomojo gydymo Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis fazės metu nepasireiškė, jų dažnis buvo įvertintas remiantis statistiniu apskaičiavimu, paremtu pacientų, nevirapino pailginto atpalaidavimo preparatu gydytų atsitiktinių imčių kontroliuojamo klinikinio tyrimo 1100.1486 palaikomosios fazės metu, bendru skaičiumi (n = 505).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Nevirapino vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, pastebėtos ir tokios nepageidaujamos reakcijos: pankreatitas, periferinė neuropatija ir trombocitopenija. Paprastai šios nepageidaujamos reakcijos būna susijusios su kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimu ir galima tikėtis, kad jų atsiras ir nevirapino vartojant kartu su kitais vaistinėmis preparatais, tačiau nėra tikėtina, kad šių nepageidaujamų reakcijų atsiranda dėl gydymo nevirapinu. Retais atvejais pasireiškė kepenų ir inkstų nepakankamumo sindromas.

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į besimptomę arba likusią neišaiškintą oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. skyrių 4.4).

Buvo kaulų nekrozės atvejų, daugiausia pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba kuriems ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Kaulų nekrozės dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Oda ir poodinis audinys

Dažniausias klinikinis toksinis nevirapino poveikis yra išbėrimas. Paprastai pasireiškia lengvas arba vidutinio sunkumo liemens, veido ir galūnių odos makulopapulinis eriteminis išbėrimas, susijęs arba nesusijęs su niežuliu. Buvo padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant anafilaksinę reakciją, angioneurozinę edemą ir dilgėlinę) atvejų. Išbėrimas pasireiškia kaip atskiras arba kaip medikamento sukelta reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, apibūdinamas išbėrimu su bendraisiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, artralgija, mialgija ir limfadenopatija, bei vidaus organų pažeidimu, pvz., hepatitu, eozinofilija, granulocitopenija ir inkstų funkcijos sutrikimu.

Nevirapino vartojantiems pacientams buvo sunkių ir gyvybei pavojingų odos reakcijų, įskaitant Stevens-Johnson'o sindromą (SJS) bei toksinę epidermio nekrolizę (TEN) atvejų. Buvo mirtinų SJS, TEN bei medikamento sukeltų reakcijų, susijusių su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, atvejų. Sunkus išbėrimas dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 6 gydymo savaites. Dėl jo kai kuriuos ligonius reikėjo guldyti į ligoninę, vieną reikėjo gydyti chirurginiu būdu (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo 1100.1486 (VERxVE) metu anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti pacientai (n = 1 068) įvadinio gydymo laikotarpiu 14 parų vartojo Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg dozę kartą per parą, po to tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kurios toliau buvo gydomos arba Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, arba pailginto atpalaidavimo Viramune preparato 400 mg doze, vartojama kartą per parą. Visiems tiriamiesiems buvo taikomas foninis gydymas tenofoviru ir emtricitabinu. Saugumo duomenys gauti įvertinus visų pacientų apsilankymus pas gydytoją iki tol, kol paskutinis pacientas pilnai užbaigė 144 savaičių trukmės tyrimą. Be to, vertinti saugumo duomenys, atliekant atvirą klinikinį tyrimą (kuriame dalyvavo pacientai atrinkti aklu būdu bet kurioje gydymo grupėje, kuri buvo sudaryta 144 savaičių trukmės metu). Sunkus arba gyvybei pavojingas išbėrimas, laikomas priklausomu nuo gydymo nevirapinu, pasireiškė 1,1% pacientų, kurie įvadinio gydymo fazės metu vartojo Viramune greito atpalaidavimo preparato. Sunkus išbėrimas pasireiškė 1,4% ir 0,2% pacientų, kurie atsitiktinės imties fazės metu vartojo atitinkamai Viramune greito atpalaidavimo preparato arba

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių. Pranešama apie gyvybei nepavoingus išbėrimo atvejus (4 laipsnio), susijusius su Viramune vartojimu šio tyrimo atsitiktinės imties fazės metu. Tyrimo metu buvo šeši Stevens-Johnson'o sindromo atvejai, atsiradę beveik pirmųjų 30 gydymo nevirapinu parų laikotarpiu.

Tyrimo 1100.1526 (TRANxITION) dalyvavusieji pacientai po mažiausiai 18 savaičių gydymo Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kurios toliau buvo gydomos arba kartą per parą vartojamomis Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis (n = 295) arba jau vartojamu Viramune greito atpalaidavimo preparatu (n = 148). Šio tyrimo metu nė vienoje iš gydomų grupių 3-ojo arba 4-ojo laipsnio išbėrimo atvejų nebuvo.

Kepenys, tulžies pūslė ir latakai

Dažniausi laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai yra kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas, tarp jų ALAT, ASAT, GGT, bendro bilirubino ir šarminės fosfatazės kiekio. Dažniausiai pasireiškia besimptomis GGT kiekio padidėjimas. Nevirapinu gydomiems pacientams buvo geltos bei hepatito (sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną žaibišką hepatitą) atvejų. Sunkų kepenų pažeidimą geriausiai pranašavo pradinių kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas. Pirmosios 18 gydymo savaičių yra kritinis laikotarpis, todėl jo metu būtina atidžiai pacientą stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo 1100.1486 (VERxVE) metu anksčiau negydyti pacientai įvadinio gydymo laikotarpiu 14 parų vartojo Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg dozę kartą per parą, po to tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kurios toliau buvo gydomos arba Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, arba Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių 400 mg doze, vartojama kartą per parą. Visiems tiriamiesiems buvo taikomas foninis gydymas tenofoviru ir emtricitabinu. Į tyrimą įtrauktų moterų organizme CD4 ląstelių kiekis buvo < 250 ląstelių/mm³, vyrų – < 400 ląstelių/mm³. Šio tyrimo metu buvo sukaupti duomenys apie galimus kepenų reiškinių simptomus. Saugumo duomenys apėmė visų pacientų apsilankymus pas gydytoją iki tol, kol paskutinis pacientas pasiekė 144 savaičių tyrimo baigtį. Pacientams, įvadinio gydymo fazės metu vartojusiems Viramune greito atpalaidavimo preparato, simptominių kepenų reiškinių dažnis buvo 0,5%, pacientams, kurie palaikomojo gydymo fazės metu vartojo Viramune greito atpalaidavimo preparato arba Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių – atitinkamai 2,4% ir 1,6%. Tyrimo VERxVE vyrams ir moterims simptominių kepenų reiškinių dažnis buvo panašus.

Tyrimo 1100.1526 (TRANxITION) metu nė vienoje iš gydomų grupių 3-ojo arba 4-ojo laipsnio klinikinių kepenų reiškinių atvejų nebuvo.

Vaikų populiacija

Remiantis klinikiniu tyrimu, kurio metu dauguma iš 361 vaiko, gydomo Viramune greito atpalaidavimo tabletėmis arba geriamąja suspensija, kartu vartojo ir ZDV arba (ir) ddI, dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai, susiję su nevirapinu, buvo panašūs į nustatytus suaugusiems žmonėms. Vaikams dažniau pasireiškė granulocitopenija. Atviru būdu atlikto klinikinio tyrimo (ACTG 180) metu nuo vaistinio preparato priklausoma granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 37 (13,5%). Placebu kontroliuojamo tyrimo ATCG 245, atliekamo dvigubai aklų būdu, metu sunki vaistinio preparato sukelta granulocitopenija pasireiškė 5 pacientams iš 305 (1,6%). Pavieniais atvejais šiems pacientams pasireiškė Stevens-Johnson'o sindromas arba praeinantysis Stevens-Johnson'o/toksinės epidermio nekrolizės sindromas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Priešnuodžio nevirapinui nėra. Pacientams, kurie ne ilgiau kaip 15 parų vartojo Viramune greito atpalaidavimo preparato 800–6000 mg paros dozę, pasireiškė perdozavimas. Jiems atsirado edema, mazginė eritema, nuovargis, karščiavimas, galvos skausmas, nemiga, pykinimas, plaučių infiltratų, išbėrimas, galvos sukimasis, vėmimas, kraujyje padidėjo transaminazių aktyvumas ir sumažėjo kūno svoris. Nevirapino vartojimą nutraukus, minėti simptomai išnyko.

Vaikų populiacija

Buvo pranešta apie vieną smarkų atsitiktinį perdozavimą naujagimiui. Pavartota dozė buvo 40 kartų didesnė už rekomenduojamą 2 mg/kg kūno svorio paros dozę. Pasireiškė atskira lengva neutropenija ir hiperlaktatemija, kurios per savaitę išnyko savaime, klinikinių komplikacijų nebuvo. Praėjus vieneriems metams, vaiko vystymasis išliko normalus.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antivirusiniai preparatai sistemiam vartojimui, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AG01.

Veikimo mechanizmas

Nevirapinas yra ŽIV-1 nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI). Nevirapinas nekonkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, tačiau ŽIV-2 atvirkštinės transkriptazės ar eukariotinės DNR polimerazės α , β , γ ar δ biologiškai reikšmingai neslopina.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

EK₅₀ (50% slopinamosios koncentracijos), veikianti iš A, B, C, D, F, G ir H šeimų išskirtas M grupės ŽIV-1 formas bei cirkuliuojančias rekombinantines formas (CRF) CRF01_AE, CRF02_AG ir CRF12_BF, reprodukuojančias žmogaus embriono inkstų 293 ląstelėse, yra 63 nM. 2 923 grupėi, kurioje vyravo daugiausiai išskirtos B pogrupio ŽIV-1 klinikinės formos, vidutinė EK₅₀ buvo 90 nM. Panašios EK₅₀ reikšmės gautos ir nevirapino antivirusinį aktyvumą matuojant periferinio kraujo vienabranduolėse ląstelėse, iš monocitų kilusiuose makrofaguose ar limfoblastoidinių ląstelių eilėje. Ląstelių kultūroje nevirapinas antivirusinio aktyvumo prieš išskirtas O pogrupio ŽIV-1 formas ar ŽIV-2 formas neturėjo.

In vitro nevirapino ir efavirenzo derinys pasižymėjo stipriu antagonistiniu aktyvumu prieš ŽIV-1 (žr. 4.5 skyrių) ir su proteazės inhibitoriumi ritonaviru ar perėjimo į kitą formą inhibitoriumi enfuvirtidu darė adityvų antagonistinį poveikį. Kartu su proteazės inhibitoriais: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, sakvinaviru ar tipranaviru, arba kartu su NRTI abakaviru, didanozinu, emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, tenofoviru ar zidovudinu vartojamo nevirapino aktyvumas prieš ŽIV-1 buvo nuo adityvaus iki sinergetinio. Tyrimų *in vitro* metu nevirapino aktyvumą prieš ŽIV-1 neutralizavo vaistinis preparatas prieš HBV adefoviras ir vaistinis preparatas prieš HCV ribavirinas.

Atsparumas

Išskirtų sumažėjusio (100 – 250 kartų) jautrumo nevirapinui ŽIV-1 formų atsirado ląstelių kultūroje. Genotipo analizė parodė ŽIV-1 RT geno mutacijas Y181C ir (arba) V106A priklausomai nuo viruso rūšies ir naudotos ląstelių eilės. Nevirapiną derinant su keliais kitais NNATI, laikas iki atsparumo nevirapinui atsiradimo nekito.

Iš anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų (n = 71), kuriems 48 savaičių gydymas kartą per parą vartojamu nevirapinu (n = 25) arba du kartus per parą vartojamu nevirapinu (n = 46)

kartu su lamivudinu ir stavudinu buvo neveiksmingas, organizmo išskirtų formų genotipo analizė parodė, kad išskirtos iš atitinkamai 8/25 ir 23/46 pacientų organizmo formos turėjo vieną arba daugiau iš šių su atsparumu NNATI susijusių substitucijų: Y181C, K101E, G190A/S, K103N, V106A/M, V108I, Y188C/L, A98G, F227L ar M230L.

Genotipo analizė buvo atlikta su virusais, išskirtais iš 86 anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytų pacientų, kurie dėl virologinio neveiksmingumo (atkryčio, dalinio atsako) ar nepageidaujamų reiškinių nutraukė tyrimą VERxVe (1100.1486) arba kurių organizme tyrimo metu padidėjo virusų kiekis. Virusų, išskirtų iš pacientų, kurie vartojo Viramune greito atpalaidavimo preparato 2 kartus per parą arba Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių kartą per parą derinant su tenofoviru ir emtricitabinu, analizė parodė, kad iš 50 pacientų išskirti virusai turėjo atsparumo mutacijų, kurios tikėtinos gydymo, kurio pagrindas yra nevirapinas, metu. 28 iš šių 50 pacientų atsirado atsparumas efavirenzui, 39 – atsparumas etavirinui (dažniausiai atsirandanti atsparumo mutacija – Y181C). Skirtumų, priklausomų nuo vartotos farmacinės formos (greito atpalaidavimo 2 kartus per parą ar pailginto atpalaidavimo kartą per parą), nepastebėta.

Mutacijos, nustatytos neveiksmingumo atveju, buvo tokios, kokios tikėtinos gydymo, kurio pagrindas yra nevirapinas, metu. Nustatyti du nauji pakeitimai kodonuose, kurie anksčiau buvo susiję su atsparumu nevirapinui: vienas pacientas su Y181I iš Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių vartojusių grupės ir vienas pacientas su Y188N iš Viramune greito atpalaidavimo preparato vartojusios grupės; atsparumas nevirapinui buvo patvirtintas fenotipu.

Kryžminis atsparumas

Pastebėta, kad *in vitro* greitai atsiranda ŽIV padermių, kurios yra kryžmiškai atsparios NNATI. Kryžmiškas atsparumas efavirenzui tikėtinas po virologinio nevirapino neveiksmingumo. Priklausomai nuo atsparumo tyrimų rezultatų vėliau galima taikyti etavirino turintį gydymo režimą. Kryžmiškas atsparumas tarp nevirapino ir ŽIV proteazės inhibitorių, ŽIV integrazės inhibitorių ar ŽIV patekimo inhibitorių mažai tikėtinas, kadangi įtraukiami fermentų taikiniai yra skirtingi. Kryžminio atsparumo tarp nevirapino ir NATI galimybė taip pat yra maža, kadangi molekulės jungiasi prie skirtingų atvirkštinės transkriptazės vietų.

Klinikiniai duomenys

Viramune poveikis tirtas ir anksčiau gydytiems, ir negydytiems pacientams.

Klinikiniai pailginto atpalaidavimo tablečių tyrimai

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių klinikinis veiksmingumas yra pagrįstas 48 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai aklu, dviejopai dvigubai koduotu III fazės tyrimu (VERxVE - tyrimas 1100.1486), kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai, ir 24 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, atviro būdo tyrimu, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems gydymas Viramune greito atpalaidavimo tabletėmis, vartojamomis 2 kartus per parą, buvo pakeistas gydymu Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis, vartojamomis kartą per parą (TRANxITION - tyrimas 1100.1526).

Anksčiau negydytų pacientų gydymas

Tyrimas VERxVE (1100.1486) yra III fazės tyrimas, kurio metu anksčiau negydyti pacientai 14 parų buvo gydomi Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama kartą per parą, po to tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes, kurios toliau buvo gydomos arba Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, arba Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių 400 mg doze, vartojama kartą per parą. Visiems tiriamiesiems buvo taikomas foninis gydymas tenofoviru ir emtricitabinu. Atsitiktinė imtis buvo stratifikuota pagal ŽIV-1 RNR kiekį ($\leq 100\,000$ kopijų/ml ir $> 100\,000$ kopijų/ml). Tiriamųjų demografinė ir pradinė ligos charakteristikos pateiktos 1-ojoje lentelėje.

1 lentelė. Tyrime 1100.1486 dalyvavusių pacientų demografinė ir ligos prieš pradėdant gydyti charakteristikos

	Viramune greito atpalaidavimo preparatas n = 508*	Viramune pailginto atpalaidavimo tabletės n = 505
Lytis		
- Vyrų	85%	85%
- Moterys	15%	15%
Rasė		
- Baltaodžiai	74%	77%
- Juodaodžiai	22%	19%
- Azijiečiai	3%	3%
- Kitokie**	1%	2%
Regionas		
- Šiaurės Amerika	30%	28%
- Europa	50%	51%
- Lotynų Amerika	10%	12%
- Afrika	11%	10%
Pradinis ŽIV-1 RNR kiekis kraujo plazmoje (log₁₀ kopijų/ml)		
- Vidurkis (SN)	4,7 (0,6)	4,7 (0,7)
- ≤ 100 000	66%	67%
- > 100 000	34%	33%
Pradinis CD4 kiekis (ląstelių/mm³)		
- Vidurkis (SN)	228 (86)	230 (81)
HIV-1 potipis		
- B	71%	75%
- Ne B	29%	24%

* Įskaitant 2 pacientus, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti tolesniam gydymui, tačiau užkoduoto vaistinio preparato niekada neįvartojo

** Įskaitant Amerikos indėnus, Aliaskos čiabuvius ir havajiečius bei Ramiojo vandenyno salų gyventojus

2-ojoje lentelėje pateikti 48 savaičių tyrimo VERxVE (1100.1486) duomenys. Šie duomenys yra visų pacientų, kurie po 14 parų įvadinio gydymo Viramune greito atpalaidavimo preparatu atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į grupes tolesniam gydymui ir pavartojo bent vieną dozę koduoto tiriamojo preparato.

2 lentelė. Tyrimo 1100.1486 rezultatai 48 gydymo savaitę*

	Viramune greito atpalaidavimo preparatas n = 506	Viramune pailginto atpalaidavimo preparatas n = 505
Virologinis reaguotojas (ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml)	75,9%	81%
Virologinis neveiksmingumas	5,9%	3,2%
- Per 48 savaites niekada nebuvo supresijos	2,6%	1%
- Atkritis	3,4%	2,2%
Vaistinio preparato vartojimo nutraukimas nepraėjus 48 savaitėms	18,2%	15,8%
- Mirtis	0,6%	0,2%
- Nepageidaujami reiškiniai	8,3%	6,3%
- Kita**	9,3%	9,4%

* Apima pacientus, kurie bent vieną koduoto vaistinio preparato dozę vartojo palaikomojo gydymo fazės metu. Pacientai kurie gydymą nutraukė įvadinio gydymo laikotarpiu, neįtraukti.

** Apima pacientus, kurie buvo prarasti stebėjimui, kuriems buvo leista preparato vartojimą nutraukti, kurie nesilaikė vartojimo nurodymų, kuriems pasireiškė veiksmingumo stoka, nėštumas arba kt.

48 gydymo savaitę pacientų, gydomų Viramune greito atpalaidavimo preparatu arba Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis, organizme CD4 ląstelių kiekis buvo atitinkamai 184 ląstelės/mm³ ir 197 ląstelės/mm³.

3-ojoje lentelėje pateikti tyrimo 1100.1486 (palaikomojo gydymo fazės) rezultatai 48 gydymo savaitę, atsižvelgiant į pradinį virusų kiekį.

3 lentelė. Tyrimo 1100.1486 rezultatai 48 gydymo savaitę, atsižvelgiant į pradinį virusų kiekį*

	Skaičius su atsaku/bendras skaičius (%)		Skirtumas % (95% PI)
	Viramune greito atpalaidavimo preparatas	Viramune pailginto atpalaidavimo tabletės	
Pradinis ŽIV-1 virusų kiekis (kopijų/ml)			
- ≤ 100 000	240/303 (79,2%)	267/311 (85,0%)	6,6 (0,7, 12,6)
- > 100 000	144/203 (70,9%)	142/194 (73,2%)	2,3 (-6,6, 11,1)
Bendras	384/506 (75,9%)	409/505 (81%)	4,9 (-0,1, 10)**

* Apima pacientus, kurie bent vieną užkoduoto vaistinio preparato dozę pavartojo palaikomojo gydymo fazės metu. Pacientai kurie gydymą nutraukė įvadinio gydymo laikotarpiu, neįtraukti.

** Remiantis Cochran'o statistika su tolydumo korekcija dispersijos apskaičiavimui

Tyrimo 1100.1486 (įskaitant įvadinio gydymo fazę) metu į gydymą reagavo 793/1 068, t. y. 74,3% tiriamųjų nepriklausomai nuo vartojamos vaistinio preparato farmacinės formos. Į bendrą 1 068 tyrime dalyvavusių pacientų kiekį yra įskaityti 55 pacientai, kurie gydymą nutraukė įvadinio gydymo fazės metu, bei 2 pacientai, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti tolesniam gydymui, tačiau koduota doze niekada nebuvo gydyti. Skaičius 793 yra pacientų, 48 gydymo savaitę reagavusių į gydymą, skaičius (384 iš pacientų, vartojusių greito atpalaidavimo preparato, grupės, 409 – iš pacientų, vartojusių pailginto atpalaidavimo tablečių, grupės.)

Lipidų kiekio, palyginti su pradiniu, pokytis

Lipidų kiekio nevalgus, palyginti su pradiniu, pokyčiai nurodyti 4-ojoje lentelėje.

4 lentelė. Pradiniai (atrankos metu) ir 48 gydymo savaitės laboratorinių lipidų tyrimų duomenys, nustatyti 1100.1486 tyrimo metu

	Viramune greito atpalaidavimo preparatas			Viramune pailginto atpalaidavimo preparatas		
	Pradinis (vidurkis) n = 503	48 savaitę (vidurkis) n = 407	Procentinis skirtumas* n = 406	Pradinis (vidurkis) n = 505	48 savaitę (vidurkis) n = 419	Procentinis skirtumas* n = 419
MTL (mg/dl)	98,8	110	+9	98,3	109,5	+7
DTL (mg/dl)	38,8	52,2	+32	39	50	+27
Bendras cholesterolis (mg/dl)	163,8	186,5	+13	163,2	183,8	+11
Bendras cholesterolis/DTL	4,4	3,8	-14	4,4	3,9	-12
Trigliceridai (mg/dl)	131,2	124,5	-9	132,8	127,5	-7

* Procentinis skirtumas yra ne paprastas skirtumas tarp pradinių ir 48 savaitės rodmenų, bet pacientų bazinio ir 48 savaitės rodmenų vidurkių pokytis, palyginti su pradiniu

Pacientai, kuriems Viramune greito atpalaidavimo preparatas buvo pakeistas Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis

TRANxITION (1100.1526) tyrimas yra III fazės tyrimas, skirtas iširti saugumą ir priešvirusinį aktyvumą pacientams, kuriems gydymas Viramune greito atpalaidavimo preparatu buvo pakeistas gydymu Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis. Šio atviru būdu atliekamo tyrimo metu 443 pacientai, kuriems jau taikomas gydymas antivirusiniais preparatais, tarp kurių yra ir 2 kartus per parą vartojamas Viramune 200 mg greito atpalaidavimo preparatas, ir kurių kraujyje ŽIV-1 RNR kiekis yra < 50 kopijų/ml, atsitiktinių imčių būdu (santykiu 2:1) buvo suskirstyti į grupes, kurios toliau buvo gydomos arba Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių 400 mg doze, vartojama kartą per parą, arba Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą. Maždaug pusei tiriamųjų buvo taikomas foninis gydymas tenofoviru ir emtricitabinu, likusiems – abakaviro sulfato ir lamivudino deriniu arba zidovudinio ir lamivudino deriniu. Maždaug pusė tiriamųjų mažiausiai 3 metus buvo gydyti Viramune greito atpalaidavimo preparatais prieš juos įtraukiant į tyrimą 1100.1526.

TRANxITION tyrimo metu 24 savaitę po atsitiktinių imčių būdu suskirstymo į grupes tolesniam gydymui 92,6% bei 93,6% pacientų, gydytų atitinkamai Viramune greito atpalaidavimo preparato 200 mg doze, vartojama 2 kartus per parą, arba Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių 400 mg doze, vartojama kartą per parą, kraujyje ŽIV-1 RNR kiekis vis dar buvo < 50 kopijų/ml.

Vaikų populiacija

48 savaičių trukmės Pietų Afrikos Respublikoje atlikto tyrimo BI 1100.1368 rezultatų analizės duomenys patvirtino, kad anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydyti vaikai gerai toleravo 4 / 7 mg/kg kūno svorio bei 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto nevirapino dozę ir ji jiems buvo veiksminga. 48 gydymo savaitę ženklus CD4+ ląstelių procento pagerėjimas buvo stebimas tiek vieną, tiek kitą dozę vartojusių vaikų organizme. Be to, ir vienas, ir kitas dozavimo būdas buvo veiksmingas mažinant virusų kiekį. Netikėtų preparato saugumo duomenų šio 48 savaičių tyrimo metu negauta nei vieną, nei kitą dozę vartojusių tiriamųjų grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetika tirta vienkartinės dozės tyrimo (1100.1485) metu 17 sveikų savanorių organizme. Nevirapino biologinis prieinamumas iš vienos Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės, palyginti su prieinamumu iš dviejų Viramune 200 mg greito atpalaidavimo tablečių, buvo maždaug 75%. Didžiausia nevirapino koncentracija kraujyje, pamatuota praėjus 24,5 val. po Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės pavartojimo, buvo 2 060 nanogramų/ml.

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetika buvo tirta ir daugkartinių dozių farmakokinetikos tyrimo (1100.1489) metu 24 ŽIV-1 užsikrėtusių pacientų, kuriems nuolatinis gydymas Viramune greito atpalaidavimo preparatu buvo pakeistas gydymu Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis. Nevirapino $AUC_{0-24,ss}$ ir $C_{max,ss}$, išmatuoti po 19 parų gydymo Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis, vartojamomis kartą per parą nevalgius, buvo atitinkamai maždaug 80% ir 90% tų $AUC_{0-24,ss}$ ir $C_{max,ss}$, kurie buvo nustatyti pacientų, vartojančių po vieną Viramune 200 mg greito atpalaidavimo tabletę du kartus per parą, organizme. Geometrinė nevirapino $C_{min,ss}$ vidurkio reikšmė buvo 2 770 nanogramų/ml.

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių vartojant kartu su labai riebiu maistu, nevirapino $AUC_{0-24,ss}$ ir $C_{max,ss}$ buvo atitinkamai 94% ir 98% tų $AUC_{0-24,ss}$ ir $C_{max,ss}$, kurie buvo nustatyti pacientų, vartojančių Viramune greito atpalaidavimo tablečių, organizme. Nevirapino farmakokinetikos skirtumas, atsirandantis Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių geriant nevalgius ar po valgio, kliniškai reikšmingu nelaikomas. Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių galima gerti valgio metu arba nevalgius.

Kai kurie pacientai pranešė apie išmatose pastebėtas liekanas, kurios gali būti panašios į sveikas tabletes. Remiantis iki šiol turėtais duomenimis, neįrodyta, kad tai veiktų reakciją į gydymą.

Pasiskirstymas. Nevirapinas yra lipofilinis preparatas. Kai pH fiziologinis, jis būna beveik nejonizuotas. Suleidus sveikiems suaugusiems žmonėms į veną, nevirapino pasiskirstymo tūris (V_{dss}) buvo 1,21 ($\pm 0,09$) l/kg, vadinasi, žmogaus organizme jis pasiskirsto plačiai. Nevirapinas lengvai prasiskverbia per placentą, patenka į motinos pieną. Kai koncentracija kraujo plazmoje yra 1 – 10 mikrogramų/ml, apie 60% nevirapino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Žmogaus ($n = 6$) cerebrospinaliniame skystyje nevirapino koncentracija būna 45 (± 5)% tos, kuri yra plazmoje. Tai apytiksliai atitinka neprisijungusio prie kraujo baltymų vaistinio preparato kiekį.

Biotransformacija ir eliminacija. Tyrimais *in vivo* (su žmonėmis) ir *in vitro* (su žmogaus kepenų mikrosomomis) nustatyta, kad daug nevirapino metabolizuoja (oksiduoja) P 450 sistema: atsiranda kelių rūšių hidroksilintų metabolitų. Tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis rezultatai rodo, jog oksidaciniame metabolizme daugiausia dalyvauja citochromo P 450 sistemos CYP3A izofermentai, o kitų fermentų reikšmė yra antraeilė. Išskyrimas iš organizmo nustatinėtas tyrimu, kuriame dalyvavo 8 sveiki vyrai, vartoję po 200 mg nevirapino 2 kartus per parą tol, kol koncentracija tapo pusiausvyrinė, o po to gėrę vieną 50 mg žymėto ^{14}C -nevirapino dozę. Nustatyta, jog iš organizmo išsiskyrė maždaug 91,4 ($\pm 10,5$)% radioaktyvios dozės: daugiausia (81,3 \pm 11,1%) išsiskyrė su šlapimu, šiek tiek (10,1 \pm 1,5%) – su išmatomis. Daugiau negu 80% su šlapimu išskiriamo radioaktyvumo buvo susijusio su hidroksilintų metabolitų gliukuronidų konjugatais. Vadinasi, žmogaus organizme nevirapino biotransformacija ir eliminacija vyksta dalyvaujant citochromo P 450 metabolizmui, gliukuronidų konjugacijai ir gliukuronintų metabolitų išskyrimui pro inkstus. < 5% su šlapimu išskiriamo radioaktyvumo (< 3% dozės) buvo susiję su nepakitusiu preparatu, vadinasi, išskyrimas pro inkstus nevirapino eliminacijai mažai reikšmingas.

Įrodyta, kad nevirapinas indukuoja kepenų citochromo P 450 sistemos metabolizme dalyvaujančius fermentus. Preparato vartojant 2–4 savaites po 200–400 mg per parą, dėl autoindukcijos jo klirensas, palyginti su vienkartinės dozės klirensu, pagreitėja 1,5–2 kartus. Be to, dėl autoindukcijos sutrumpėja galutinės pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje: išgėrus vieną 200–400 mg dozę, jis yra 45 val., o vartojant šią dozę kartotinai – 25–30 val.

Sutrikusi inkstų funkcija. Vienkartinės nevirapino greito atpalaidavimo preparato dozės farmakokinetika buvo nustatinėta 23 pacientų, sergančių lengvu ($50 \leq KrKl < 80$ ml/min.), vidutinio sunkumo ($30 \leq KrKl < 50$ ml/min.) arba sunkiu ($KrKl < 30$ ml/min.) inkstų funkcijos nepakankamumu arba galutine inkstų ligos stadija, dėl kurios būtina dializė, ir 8 žmonių, kurių inkstų funkcija normali ($KrKl > 80$ ml/min.), organizme. Tyrimų rezultatai rodo, jog inkstų funkcijos sutrikimas (lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus) pastebimos įtakos nevirapino farmakokinetikai nedaro, tačiau galutinė inkstų ligos stadija sergančių pacientų, kuriems būtina dializė, organizme nevirapino AUC savaitinės ekspozicijos metu buvo 43,5% mažesnis. Be to, jų kraujo plazmoje buvo susikaupusių nevirapino hidroksilintų metabolitų. Tyrimų rezultatai rodo, jog suaugusiems žmonėms papildomos nevirapino

greito atpalaidavimo preparato 200 mg dozės pavartojimas po kiekvienos dializės padėtų kompensuoti dializės sukeltą preparato klirensą pokytį. Pacientams, kurių KrKL yra ≥ 20 ml/min., nevirapino dozavimo keisti nereikia. Dialize gydomiems vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama po kiekvienos dializės gerti papildomą Viramune geriamosios suspensijos arba greito atpalaidavimo tablečių dozę, atitinkančią 50% rekomenduojamos Viramune geriamosios suspensijos arba greito atpalaidavimo tablečių dozės, kadangi ji padėtų kompensuoti dializės sukeltą preparato klirensą pokytį. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetika netirta, todėl tokius pacientus reikia gydyti Viramune greito atpalaidavimo preparatais.

Sutrikusi kepenų funkcija. Tyrimu, atliktu tuo metu, kai preparato apykaita pusiausvyrinė, lyginta kepenų funkcijos sutrikimo įtaka farmakokinetikai 46 pacientų, sergančių lengva ($n = 17$; *Ishak* balai 1 – 2), vidutinio sunkumo ($n = 20$; *Ishak* balai 3 – 4) arba sunkia ($n = 9$; *Ishak* balai 5 – 6; 8 pacientams *Child-Pugh A*, 1 pacientu *Child-Pugh* duomenys nenustatyti) kepenų fibroze, organizme.

Tyrimo dalyvavusiems pacientams vidutiniškai 3,4 m. buvo taikomas antiretrovirusinis gydymas, kurio metu tiriamieji prieš farmakokinetikos tyrimą ne trumpiau kaip 6 savaites gėrė po vieną Viramune 200 mg greito atpalaidavimo tabletę 2 kartus per parą. Šio tyrimo metu po kartotinių dozių vartojimo nevirapino ir penkių jo oksidacinių metabolitų farmakokinetika nekito.

Vis dėlto maždaug 15% tokių kepenų fibroze sergančių pacientų organizme mažiausia nevirapino koncentracija kraujyje buvo didesnė negu 9 000 nanogramų/ml (2 kartus didesnė už mažiausią įprastinę koncentraciją). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatsiranda toksinio vaistinio preparato poveikio požymių.

Vienos Viramune 200 mg greito atpalaidavimo tabletės farmakokinetikos tyrimo ŽIV neužsikrėtusių pacientų, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* $n = 6$, *Child-Pugh B* $n = 4$) metu vieno *Child-Pugh B* klasės tiriamojo, kuriam buvo ascitas, organizme nustatytas reikšmingas nevirapino AUC padidėjimas, rodantis, kad pacientams, kurių kepenų funkcija blogėja ir yra ascitas, gali kilti nevirapino kaupimosi sisteminėje kraujotakoje rizika. Kadangi vartojant kartotines dozes nevirapinas indukuoja savo paties metabolizmą, šių vienos dozės tyrimų rezultatai kepenų sutrikimo įtakos kartotinių dozių farmakokinetikai gali neatspindėti (žr. 4.4 skyrių). Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizme Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetika netirta, todėl tokius pacientus reikia gydyti Viramune greito atpalaidavimo preparatais.

Lytis

Daugianacionalinio 2NN tyrimo metu Viramune greito atpalaidavimo preparato populiacijos farmakokinetika nustatinėta 1 077 pacientų, iš kurių 391 buvo moteris, organizme. Moterų organizme nevirapino klirensas buvo 13,8% mažesnis negu vyrų. Manoma, kad toks skirtumas klinikai nėra reikšmingas. Kadangi kūno svoris ir kūno masės indeksas (KMI) nevirapino klirensui įtakos nedaro, lyties įtakos kūno paviršiaus plotu paaiškinti negalima.

Lyties įtaka Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetikai buvo nustatinėta tyrimo 1100.1486 metu. Moterų, vartojusių tiek Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių, tiek Viramune greito atpalaidavimo preparato, organizme mažiausia koncentracija kraujo plazmoje buvo linkusi būti didesnė (maždaug 20–30%).

Senyvi pacientai

Neatrodė, kad ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių žmonių organizme nevirapino farmakokinetika kistų priklausomai nuo amžiaus (svyravimo ribos: 18–68 metai). Vyresnių negu 65 metų pacientų organizme nevirapino farmakokinetika specifiskai netirta. Tyrimo 1100.1486 metu juodaodžių pacientų ($n = 80$ /grupėje) kraujo plazmoje mažiausia koncentracija buvo maždaug 30% didesnė negu

europidų pacientų (n = 250–325/grupėje) tiek Viramune greito atpalaidavimo preparatu, tiek Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis 48 gydymo savaitių grupėse skiriant po 400 mg.

Vaikų populiacija

Pateikti nevirapino farmakokinetikos duomenys buvo gauti iš dviejų pagrindinių šaltinių: Pietų Afrikos Respublikoje atlikto 48 savaitių trukmės pediatriinio tyrimo (BI 1100.1368), kuriame dalyvavo 123 ŽIV-1 užkrėsti 3 mėn. – 16 metų vaikai, negydyti antiretrovirusiniais preparatais, ir bendros penkių vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų, apimančių 495 pacientus, kurių amžius nuo 14 parų iki 19 metų, analizės.

Farmakokinetikos tyrimų 0,77–13,7 metų 33 pacientų, kuriems buvo dažnai imti mėginiai, organizme duomenys rodo, kad nevirapino klirensas didėja su amžiumi ir atitinkamai kūno paviršiaus ploto didėjimui. Vartojant 150 mg/m² kūno paviršiaus nevirapino dozę 2 kartus per parą (po 2 savaitių įvadinio gydymo kartą per parą vartojama 150 mg/m² kūno paviršiaus doze), geometrinė vidutinė arba vidutinė mažiausia nevirapino koncentracija būna 4–6 mikrogramai/ml (remiamasi suaugusių žmonių tyrimų duomenimis). Be to, nustatyta mažiausia nevirapino koncentracija kraujo plazmoje buvo panaši tiek dozuojant vienu, tiek kitu būdu.

Bendra vaikų AIDS klinikinių tyrimų grupės (angl. PACTG) protokolų 245, 356, 366, 377 ir 403 analizė leido įvertinti farmakokinetiką šiuose PACTG tyrimuose dalyvavusių mažesnių nei 3 mėn. vaikų (n = 17) organizme. Šių tiriamųjų kraujo plazmoje nevirapino koncentracija neperžengė koncentracijos suaugusių žmonių ir kitų vaikų organizme ribų, tačiau atskirų pacientų, ypač 2 mėnesių kūdikių, organizme kito daugiau.

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetika buvo tirta tyrimo 1100.1518 metu. 85 pacientai (nuo 3 iki < 18 metų) 18 savaitių buvo gydomi Viramune greito atpalaidavimo preparato doze, apskaičiuota atsižvelgiant į kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą, po to – 10 parų Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis (2 x 100 mg, 3 x 100 mg arba 1 x 400 mg kartą per parą) ir kartu kitokiais antiretrovirusiniais preparatais. Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių, palyginti su Viramune greito atpalaidavimo preparato, vidutinis geometrinis C_{min,ss} ir AUC_{ss} santykis buvo apytiksliai 90% (90% PI: 80–125%). Santykinis C_{max,ss} buvo mažesnis ir atitiko kartą per parą vartojamų pailginto atpalaidavimo farmacinių formų. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių mažiausios koncentracijos kraujo plazmoje, t. y. prieš kitos dozės vartojimą, geometrinis vidurkis buvo 3 880 nanogramų/ml, 3 310 nanogramų/ml ir 5 350 nanogramų/ml, atitinkamai 3 – < 6 metų, 6 – < 12 metų ir 12 – < 18 metų vaikų organizme. Apskritai vaikų organizme ekspozicija buvo panaši į ekspoziciją, kuri tyrimo 1100.1486 metu buvo nustatyta suaugusių žmonių, vartojančių Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių, organizme.

Vienos dozės, paralelinių grupių biologinio prieinamumo tyrimų (1100.1517 ir 1100.1531) metu Viramune 50 mg pailginto atpalaidavimo ir 100 mg pailginto atpalaidavimo tabletės rodė pailgintos absorbcijos pailginto atpalaidavimo charakteristikas ir mažesnę didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje, panašiai kaip tyrimo, kurio metu Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tablečių farmakokinetika buvo lyginama su Viramune 200 mg greito atpalaidavimo tablečių farmakokinetika.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys kitokio specifinio pavojaus, negu buvo pastebėtas klinikinių tyrimų metu, žmogui nerodo. Kancerogeninio poveikio tyrimų metu žiurkėms ir pelėms nevirapinas skatino kepenų auglių atsiradimą. Manoma, jog šis poveikis daugiau priklauso ne nuo genotoksinio poveikio, bet greičiausiai nuo stiprios kepenų fermentų indukcijos.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
Geltonasis geležies oksidas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Po buteliuko pirmo atidarymo vaistinį preparatą suvartoti per 2 mėn.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Palaikomojo gydymo pakuotė:

Polivinilchlorido (PVC)/aliuminio folijos prastumiamosios lizdinės plokštelės. Kiekvienoje dėžutėje yra 30 arba 90 pailginto atpalaidavimo tablečių.

arba

Didelio tankio polietileno (DTPE) plastikinis buteliukas su plastikiniu dangteliu ir folijos plomba. Buteliuke yra 30 pailginto atpalaidavimo tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/007 (30 tablečių buteliukas)

EU/1/97/055/008 (30 tablečių lizdinė plokštelė)

EU/1/97/055/009 (90 tablečių lizdinė plokštelė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. vasario 5 d.

Paskutinio perregistravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Viramune 200 mg tabletės

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

arba

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Graikija

arba

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

Viramune 50 mg/5 ml geriamoji suspensija ir Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173 - 55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

arba

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresai.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŐTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ DĖŽUTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 200 mg tabletės
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 tablečių
120 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/001 [60 tablečių]
EU/1/97/055/003 [120 tablečių]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viramune 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 200 mg tabletės
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pradinio gydymo pakuotė, kurioje yra 14 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Viramune 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 200 mg tabletės
nevirapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Viramune 50 mg/5 ml geriamoji suspensija
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 10 mg nevirapino (hemihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, sorbitolis, metilo parahidroksibenzoatas, propilo parahidroksibenzoatas (daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 ml geriamosios suspensijos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Prieš vartojimą buteliuką švelniai pakratykite.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki **EXP**
Buteliuką atidarius pirmą kartą, suspensijos tinkamumo laikas – 6 mėn.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viramune 50 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 50 mg/5 ml geriamoji suspensija
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 10 mg nevirapino (hemihidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, sorbitolis, metilo parahidroksibenzoatas, propilo parahidroksibenzoatas (daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 ml geriamosios suspensijos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Prieš vartojimą buteliuką švelniai pakratykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/EXP
Buteliuką atidarius pirmą kartą, suspensijos tinkamumo laikas – 6 mėn.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 400 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kartą per parą

Tabletę nurykite visą, jos nekratykite, nedalykite ir netraiškykite.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki/EXP

Po buteliuko pirmo atidarymo vaistas tinkamas vartoti 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 400 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Kartą per parą

Tabletę nurykite visą, jos nekratykite, nedalykite ir netraiškyskite.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki **EXP**

Po buteliuko pirmo atidarymo vaistas tinkamas vartoti 2 mėnesius.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ KARTONO DĖŽUTĖS ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
nevirapinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 400 mg nevirapino (bevandenio nevirapino pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sudėtyje yra laktozės (daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 pailginto atpalaidavimo tablečių
90 pailginto atpalaidavimo tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Kartą per parą
Tabletę nurykite visą, jos nekramtykite, nedalykite ir netraiškykite.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/97/055/008 (30 pailginto atpalaidavimo tablečių)
EU/1/97/055/009 (90 pailginto atpalaidavimo tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
nevirapinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Viramune 200 mg tabletės nevirapinas (*nevirapinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viramune ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viramune
3. Kaip vartoti Viramune
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viramune
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viramune ir kam jis vartojamas

Viramune priklauso vaistų, vadinamų antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, grupei. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) sukelta infekcinė liga.

Veiklioji Jūsų vaisto medžiaga yra vadinama nevirapinu. Nevirapinas priklauso vaistų nuo ŽIV infekcijos klasei, vadinamai nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės (NNAT) inhibitoriais. Atvirkštinė transkriptazė yra fermentas, kurio reikia ŽIV dauginis. Nevirapinas sustabdo atvirkštinės transkriptazės veikimą. Stabdydamas atvirkštinės transkriptazės veikimą, Viramune padeda kontroliuoti ŽIV-1 infekciją.

Viramune skirtas ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems žmonėms, paaugliams ir bet kokio amžiaus vaikams gydyti. Viramune Jūs turite vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Jeigu Viramune paskirtas Jūsų vaikui, turėkite omenyje, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (toku atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

2. Kas žinotina prieš vartojant Viramune

Viramune vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nevirapinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Viramune vartojote anksčiau ir gydymą juo turėjote nutraukti, kadangi pasireiškė:
 - sunkus odos išbėrimas,
 - odos išbėrimas, susijęs su kitokiais simptomais, pvz.:
 - karščiavimu,
 - pūslių atsiradimu,
 - burnos opomis,
 - akių uždegimu,
 - veido patinimu,
 - viso kūno patinimu,

- dusuliu,
- raumenų arba sąnarių skausmu,
- bendruoju negalavimu,
- pilvo skausmu;
- padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos,
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu anksčiau Viramune vartojimą turėtote nutraukti dėl kepenų veiklos pokyčių;
- jeigu vartojate medikamentų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) medžiagų. Šios vaistažolių medžiagos gali neleisti tinkamai Viramune veikti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Viramune.

Labai svarbu, kad pirmosiomis 18 gydymo Viramune savaitėmis Jūs ir Jūsų gydytojas stebėtumėte, ar neatsiranda kepenų ar odos reakcijų požymių, kadangi jos gali tapti sunkios ir net pavojingos gyvybei. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis tokių reakcijų rizika Jums yra didžiausia.

Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija, galinti pasireikšti išbėrimu) ir kartu pasireiškia kitoks šalutinis poveikis, pvz.:

- karščiavimas,
- pūslių atsiradimas,
- burnos opos,
- akių uždegimas,
- veido patinimas,
- viso kūno patinimas,
- dusulys,
- raumenų ar sąnarių skausmas,
- bendrasis negalavimas,
- arba pilvo skausmas,

JŪS TURITE VIRAMUNE VARTOJIMĄ NUTRAUKTI IR PRIVALOTE NEDELSDAMI kreiptis į savo gydytoją, kadangi šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Jeigu kada nors atsiranda tik lengvų išbėrimo simptomų, nesusijusių su jokia kita reakcija, būtinai nedelsdami informuokite gydytoją, kadangi jis pasakys, ar turite nutraukti Viramune vartojimą.

Jeigu atsiranda kepenų pažaidą rodančių simptomų, pvz.:

- apetito netekimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas,
- odos pageltimas (gelta),
- pilvo skausmas,

Jūs turite Viramune vartojimą nutraukti ir privalote nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Jeigu Viramune vartojimo metu prasideda sunki kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcija, be gydytojo leidimo VIRAMUNE daugiau NIEKADA NEBEVARTOKITE. Privalote vartoti tokią Viramune dozę, kokią skyrė gydytojas. Tai ypač svarbu pirmosiomis 14 gydymo parų (daugiau informacijos pateikta skyriuje „Kaip vartoti Viramune“).

Kepenų sutrikimo rizika yra didesnė šiems pacientams:

- moterims,
- užsikrėtusiems hepatito B arba hepatito C virusu,
- kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys nukrypę nuo normos,
- anksčiau negydytiems asmenims, kurių organizme yra didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradėdant gydyti VIRAMUNE,

- anksčiau gydytiems asmenims, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradėdant gydyti Viramune.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinės infekcijos sukelta liga (AIDS apibūdinanti liga), pradėjus gydymą prieš ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Sudėtinio gydymo antiretrovirusiniais vaistais metu galimas organizmo riebalų persiskirstymas. Atsiradus riebalų pasiskirstymo pokyčių, reikia kreiptis į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali pasireikšti kaulų liga, vadinama osteonekroze (tai kaulo audinio žūtis, sukeliama nutrūkus kaulo aprūpinimui krauju). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, didelis imuninės sistemos veiklos silpnumas ir didesnis kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Jeigu kartu su nevirapinu vartojate zidovudino, pasakykite savo gydytojui, kadangi gali reikėti tikrinti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį.

Po ŽIV ekspozicijos Viramune nevertokite, išskyrus tuos atvejus, kai Jums bus nustatyta ŽIV infekcija ir Jūsų gydytojas šio vaisto vartoti lieps.

Su Viramune vartojimu susijusio išbėrimo prednizonu gydyti negalima.

Jeigu vartojate geriamųjų kontraceptikų (pvz., tablečių) arba naudojate kitokiu hormoniniu apsaugos nuo nėštumo metodu, gydymo Viramune metu turite papildomai naudotis barjeriniu kontracepcijos metodu (pvz., prezervatyvu), kad nepastotumėte ir neperduotumėte ŽIV infekcijos. Jeigu Jums taikoma pomenopauzinė hormoninė terapija, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu tuberkuliozei gydyti vartojate arba Jums išrašė rifampicino, tai prieš vartodami šį vaistą kartu su Viramune praneškite apie tai savo gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Viramune tabletes galima vartoti:

- 16 metų ir vyresniems vaikams,
- jaunesniems negu 16 metų vaikams, kurie:
 - sveria 50 kg arba daugiau,
 - arba kurių kūno paviršiaus plotas yra didesnis negu 1,25 kvadratiniai metrai.

Mažesnius vaikus reikia gydyti skysta geriamąja suspensija.

Kiti vaistai ir Viramune

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Informuokite savo gydytoją apie visus kitus vaistus, kuriuos Jūs vartojate prieš pradėdami gydytis Viramune. Jūsų gydytojas gali norėti stebėti, ar Jūsų vartojami kiti vaistai dar veikia, ir keisti dozes. Atidžiai perskaitykite kartu su Viramune vartojamų kitų vaistinių preparatų nuo ŽIV ligos pakuotės lapelį.

Labai svarbu gydytojui pasakyti, jeigu vartojate ar neseniai vartojote:

- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų (vaistų depresijai gydyti);
- rifampicino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- rifabutino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- makrolidų, pvz., klaritromicino (vaisto nuo infekcinių ligų);
- flukonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- ketokonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- itrakonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- metadono (vaisto priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- varfarino (kraujo krešėjimą mažinančio vaisto);
- hormoninių kontraceptikų, pvz., tablečių;
- atazanaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- lopinaviro/ritonaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- fosamprenaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- efavirenzo (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- etravirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rilpivirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- zidovudino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- elvitegraviro/kobicistato (kitų vaistų nuo ŽIV infekcijos).

Jeigu kurio nors iš minėtų vaistų vartojate kartu su Viramune, gydytojas atidžiai stebės jo ir Viramune sukeltą poveikį.

Jeigu Jums atliekama inkstų dializė, gydytojas gali nuspręsti keisti Viramune dozę. Tai daroma dėl to, kad dalis vaisto dializės metu iš organizmo pašalinama.

Viramune vartojimas su maistu ir gėrimais

Viramune vartojimas su maistu ir gėrimais neribojamas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindyti *nerekomenduojama* ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, *turite kuo greičiau pasitarti su* savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viramune vartojimo metu galite jausti nuovargį. Tokia veikla, kaip vairavimu, staklių ar mechanizmų valdymu, turite užsiiminti atsargiai. Jeigu atsirado nuovargis, galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo, staklių ar mechanizmų valdymo, turite vengti.

Viramune sudėtyje yra laktozės ir natrio

Viramune tabletėse yra laktozės (pieno cukraus).

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Viramune tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Viramune

Savo nuožiūra Viramune nevertokite. Jo turite vartoti kartu su kitais mažiausiai dviem antiretrovirusiniais preparatais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozė

Įprastinė paros dozė pirmas 14 gydymo parų (įvadinio laikotarpiu) yra viena 200 mg tabletė. Po 14 parų įprastinė dozė yra viena 200 mg tabletė 2 kartus per parą.

Labai svarbu, kad pirmas 14 gydymo parų (įvadinio laikotarpiu) gertumėte tik po vieną Viramune tabletę per parą. Jeigu šiuo laikotarpiu pasireiškia išbėrimas, dozės nedidinkite, bet kreipkitės į gydytoją.

Įrodyta, kad 14 parų įvadinis laikotarpis mažina odos išbėrimo riziką.

Kadangi Viramune visada būtina vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, turite atidžiai laikytis Jūsų vartojamų kitų vaistų vartojimo instrukcijos. Ji pateikta jų pakuotės lapelyje.

Tiekiami ir skysta geriamoji Viramune suspensija. Ji ypač tinka, jeigu:

- Jūs tabletę nuryjate sunkiai;
- esate vaikas, sveriantis mažiau negu 50 kg;
- esate vaikas, kurio kūno paviršiaus plotas yra mažesnis negu 1,25 kvadratiniai metrai (gydytojas apskaičiuos Jūsų kūno paviršiaus plotą).

Viramune turite vartoti tiek laiko, kiek gydytojo skirta.

Kaip buvo nurodyta poskyryje “*Išpėjimai ir atsargumo priemonės*”, gydymo metu Jūsų gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčių arba nepageidaujamo poveikio, pvz., išbėrimo. Priklausomai nuo pasekmių, Jūsų gydytojas gali liepti Viramune vartojimą laikinai arba visiškai nutraukti, o vėliau gydymą atnaujinti, vartojant mažesnę dozę.

Viramune tabletes vartokite tik per burną. Tablečių nekramtykite. VIRAMUNE galite gerti valgio metu arba nevalgę.

Ką daryti pavartojus per didelę Viramune dozę?

Didesnės Viramune dozės, negu nurodyta šiame pakuotės lapelyje ar gydytojo skirta, nevertokite. Koks poveikis galimas Viramune perdozavus, žinoma mažai. Pavartoję per didelę Viramune dozę, kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Viramune

Stenkitės nepraleisti dozės. Jeigu apie praleistą dozę prisiminsite praėjus ne daugiau kaip 8 val. nuo to laiko, kada ją turėjote gerti, praleistą dozę išgerkite kuo greičiau. Jeigu prisiminsite vėliau negu po 8 val., kitą dozę gerkite tik įprastiniu laiku.

Nustojus vartoti Viramune

Visas dozes išgėrus reikiamu laiku:

- gerokai padidėja Jūsų vartojamo antiretrovirusinio preparatų derinio veiksmingumas;
- sumažėja galimybė Jūsų ŽIV infekcijai tapti atsparia vartojamiems antiretrovirusiniams vaistams.

Svarbu kad Viramune vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus tuos atvejus, kai gydytojas liepia nustoti vartoti.

Nustojus vartoti Viramune ilgesniam negu 7 parų laikotarpiui, gydytojas nurodys gydymą pradėti vėl nuo 14 parų įvadinio laikotarpio (jis aprašytas aukščiau), prieš pradėdant vaisto vartoti 2 kartus per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip nurodyta poskyryje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“, svarbiausias šalutinis Viramune poveikis yra sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos bei sunkus kepenų pažeidimas. Tokios reakcijos daugiausiai pasireiškia per pirmąsias 18 gydymo Viramune savaitių, todėl šiuo laikotarpiu ligoniui būtinas atidus gydytojo stebėjimas.

Jeigu pastebite bet kokių išbėrimo simptomų, nedelsdami informuokite gydytoją.

Paprastai odos išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems žmonėms galimas pūslinis išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. Buvo ir mirties atvejų. Tiek sunkus, tiek vidutinio sunkumo, tiek lengvas išbėrimas dažniausiai atsiranda per pirmas 6 gydymo savaites.

Jeigu atsiranda su pykinimu susijęs išbėrimas, turite gydymą nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos. Jos gali reikšti anafilaksija (sunkia alergine reakcija) ir tokiais simptomais:

- išbėrimu;
- veido patinimu;
- kvėpavimo pasunkėjimu (bronchų spazmu);
- anafilaksiniu šoku.

Be to, padidėjusio jautrumo reakcija gali reikšti išbėrimu, susijusiu su kitokiais simptomais, tokiais kaip:

- karščiavimas;
- pūslių atsiradimas odoje;
- burnos opos;
- akių uždegimas;
- veido patinimas;
- viso kūno patinimas;
- dusulys;
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- bendrasis negalavimas;
- sunkus inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas (kepenų ar inkstų nepakankamumas).

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda išbėrimas ar bet koks kitoks šalutinis padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos poveikis. Tokios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Viramune vartojantiems žmonėms buvo kepenų funkcijos sutrikimo atvejų, įskaitant kelis atvejus kepenų uždegimo (hepatito), kuris gali būti staigus ir stiprus (žaibinis hepatitas), ir kepenų funkcijos nepakankamumą. Abu šie sutrikimai gali būti mirtini.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda bet kuris iš šių klinikinių kepenų funkcijos pažeidimo simptomų:

- apetito netekimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- odos pageltimas (gelta);
- pilvo skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs Viramune vartojusiems pacientams, nurodytas toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- išbėrimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- galvos skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- skystos išmatos (viduriavimas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- nuovargis;
- karščiavimas;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginė reakcija, pasireiškianti išbėrimu, veido patinimu, kvėpavimo pasunkėjimu (bronchų spazmu) arba anafilaksinis šokas;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- odos pageltimas (gelta);
- sunkus gyvybei pavojingas odos išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- dilgėlinė (urtikarija);
- skysčio sankaupa po oda (angioneurozinė edema);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje;
- kraujospūdžio padidėjimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- staigus, stiprus kepenų uždegimas (žaibiškas hepatitas).
- medikamentinė reakcija, susijusi su sisteminiais simptomais (medikamentinė reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais).

Viramune vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, buvo tokių reiškinių:

- raudonųjų kraujo ląstelių arba kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas;
- kasos uždegimas;
- odos jautrumo sumažėjimas arba nenormalūs jautimai odoje.

Paprastai šie reiškiniai siejami su kitais antiretrovirusiniais vaistais, tačiau jie galimi ir tuo atveju, jeigu kartu su jais vartojama Viramune, nors nepanašu kad juos sukeltų pastarasis vaistas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Vaikams dažniau sumažėja baltųjų kraujo ląstelių kiekis (pasireiškia granulocitopenija). Be to, jiems dažniau galimas raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), kuris gali būti susijęs su nevirapino poveikiu. Pasireiškus bet kokiam šalutiniam poveikiui, kaip ir išbėrimui, informuokite gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viramune

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viramune sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nevirapinas. Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg nevirapino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - mikrokristalinė celiuliozė
 - laktozė monohidratas
 - povidonas K 25
 - karboksietilkrakmolo natrio druska
 - koloidinis silicio dioksidas
 - magnio stearatas.

Viramune išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viramune tabletės yra baltos, apvalios, abipusiai išgaubtos. Viena jų pusė yra ženklinta kodu „54 193“ su vienu „54“ ir „193“ skiriančiu perskyrimu, kita – kompanijos simboliu. Vagelė nėra skirta tabletei perlaužti.

Viramune tabletės tiekiamos supakuotos į lizdines plokšteles. Vienoje dėžutėje yra 14, 60 arba 120 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Be to, tiekama ir Viramune geriamoji suspensija.

Registruotojas

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Gamintojas

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

arba

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Graikija

arba

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Борингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Viramune 50 mg/5 ml geriamoji suspensija nevirapinas (*nevirapinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viramune ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viramune
3. Kaip vartoti Viramune
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viramune
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viramune ir kam jis vartojamas

Viramune priklauso vaistų, vadinamų antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, grupei. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) sukelta infekcinė liga.

Veiklioji Jūsų vaisto medžiaga yra vadinama nevirapinu. Nevirapinas priklauso vaistų nuo ŽIV infekcijos klasei, vadinamai nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės (NNAT) inhibitoriais. Atvirkštinė transkriptazė yra fermentas, kurio reikia ŽIV dauginis. Nevirapinas sustabdo atvirkštinės transkriptazės veikimą. Stabdydamas atvirkštinės transkriptazės veikimą, Viramune padeda kontroliuoti ŽIV-1 infekciją.

Viramune skirtas ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems žmonėms, paaugliams ir bet kokio amžiaus vaikams gydyti. Viramune Jūs turite vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Jeigu Viramune paskyrė Jūsų vaikui, turėkite omenyje, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (toku atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

2. Kas žinotina prieš vartojant Viramune

Viramune vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nevirapinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Viramune vartojote anksčiau ir gydymą juo turėjote nutraukti, kadangi pasireiškė:
 - sunkus odos išbėrimas,
 - odos išbėrimas, susijęs su kitokiais simptomais, pvz.:
 - karščiavimu,
 - pūslių atsiradimu,
 - burnos opomis,
 - akių uždegimu,
 - veido patinimu,
 - viso kūno patinimu,

- dusuliu,
- raumenų arba sąnarių skausmu,
- bendruoju negalavimu,
- pilvo skausmu;
- padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu anksčiau Viramune vartojimą turėtote nutraukti dėl kepenų veiklos pokyčių;
- jeigu vartojate medikamentų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) medžiagų. Šios vaistažolių medžiagos gali neleisti tinkamai Viramune veikti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Viramune.

Labai svarbu, kad pirmosiomis 18 gydymo Viramune savaitėmis Jūs ir Jūsų gydytojas stebėtumėte, ar neatsiranda kepenų ar odos reakcijų požymių, kadangi jos gali tapti sunkios ir net pavojingos gyvybei. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis tokių reakcijų rizika Jums yra didžiausia.

Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija, galinti pasireikšti išbėrimu) ir kartu pasireiškia kitoks šalutinis poveikis, pvz.:

- karščiavimas,
- pūslių atsiradimas,
- burnos opos,
- akių uždegimas,
- veido patinimas,
- viso kūno patinimas,
- dusulys,
- raumenų ar sąnarių skausmas,
- bendrasis negalavimas,
- arba pilvo skausmas

JŪS TURITE VIRAMUNE VARTOJIMĄ NUTRAUKTI IR PRIVALOTE NEDELSDAMI kreiptis į savo gydytoją, kadangi šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Jeigu kada nors atsiranda tik lengvų išbėrimo simptomų, nesusijusių su jokia kita reakcija, nedelsdami informuokite gydytoją, kadangi jis pasakys, ar turite nutraukti Viramune vartojimą.

Jeigu atsiranda kepenų pažaidą rodančių simptomų, pvz.:

- apetito netekimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas,
- odos pageltimas (gelta),
- pilvo skausmas,

Jūs turite Viramune vartojimą nutraukti ir privalote nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Jeigu Viramune vartojimo metu prasideda sunki kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcija, be gydytojo leidimo VIRAMUNE daugiau NIEKADA NEBEVARTOKITE. Privalote vartoti tokią Viramune dozę, kokią skyrė gydytojas. Tai ypač svarbu pirmosiomis 14 gydymo parų (daugiau informacijos pateikta skyriuje „Kaip vartoti Viramune“).

Kepenų sutrikimo rizika yra didesnė šiems pacientams:

- moterims,
- užsikrėtusiems hepatito B arba hepatito C virusu,
- kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys nukrypę nuo normos,
- anksčiau negydytiems asmenims, kurių organizme yra didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradedant gydyti VIRAMUNE,

- anksčiau gydytiems asmenims, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradėdant gydyti VIRAMUNE.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinės infekcijos sukelta liga (AIDS apibūdinanti liga), pradėjus ŽIV gydymą prieš ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Sudėtinio gydymo antiretrovirusiniais vaistais metu galimas organizmo riebalų persiskirstymas. Atsiradus riebalų pasiskirstymo pokyčių, reikia kreiptis į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali pasireikšti kaulų liga, vadinama osteonekroze (tai kaulo audinio žūtis, sukeliama nutrūkus kaulo aprūpinimui krauju). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, didelis imuninės sistemos veiklos silpnumas ir didesnis kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Jeigu kartu su nevirapinu vartojate zidovudino, pasakykite savo gydytojui, kadangi gali reikėti tikrinti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį.

Po ŽIV ekspozicijos Viramune nevartokite, išskyrus tuos atvejus, kai Jums bus nustatyta ŽIV infekcija ir Jūsų gydytojas šio vaisto vartoti lieps.

Su Viramune vartojimu susijusio išbėrimo prednizonu gydyti negalima.

Jeigu vartojate geriamųjų kontraceptikų (pvz., tablečių) arba naudojate kitokiu hormoniniu apsaugos nuo nėštumo metodu, gydymo Viramune metu turite papildomai naudotis barjeriniu kontracepcijos metodu (pvz., prezervatyvu), kad nepastotumėte ir neperduotumėte ŽIV infekcijos. Jeigu Jums taikoma pomenopauzinė hormoninė terapija, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu tuberkuliozei gydyti vartojate arba Jums išrašė rifampicino, tai prieš vartodami šį vaistą kartu su Viramune praneškite apie tai gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Geriamoji Viramune suspensija tinka bet kokio amžiaus vaikams. Visuomet reikia tiksliai laikytis Jūsų vaiko gydytojo nurodymų.

Tiekiamos ir Viramune tabletės. Viramune tabletės tinka:

- 16 metų ir vyresniems vaikams,
- jaunesniems negu 16 metų vaikams, kurie:
 - sveria 50 kg arba daugiau,
 - arba kurių kūno paviršiaus plotas yra didesnis negu 1,25 kvadratiniai metrai.

Kiti vaistai ir Viramune

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Informuokite savo gydytoją apie visus kitus vaistus, kuriuos Jūs vartojate prieš pradėdami gydytis Viramune. Jūsų gydytojas gali norėti stebėti, ar Jūsų vartojami kiti vaistai dar veikia, ir keisti dozes. Atidžiai perskaitykite kartu su Viramune vartojamų kitų vaistinių preparatų nuo ŽIV ligos pakuotės lapelį.

Labai svarbu gydytojui pasakyti, jeigu vartojate ar neseniai vartojote:

- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų (vaistų depresijai gydyti);
- rifampicino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- rifabutino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- makrolidų, pvz., klaritromicino (vaisto nuo infekcinių ligų);
- flukonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- ketokonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- itrakonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- metadono (vaisto priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- varfarino (kraujo krešėjimą mažinančio vaisto);
- hormoninių kontraceptikų (pvz., tablečių);
- atazanaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- lopinaviro/ritonaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- fosamprenaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- efavirenzo (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- etravirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rilpivirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- zidovudino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- elvitegraviro/kobicistato (kitų vaistų nuo ŽIV infekcijos).

Jeigu kurio nors iš minėtų vaistų vartojate kartu su Viramune, gydytojas atidžiai stebės jo ir Viramune sukeltą poveikį.

Jeigu Jums atliekama inkstų dializė, gydytojas gali nuspręsti keisti Viramune dozę. Tai daroma dėl to, kad dalis vaisto dializės metu iš organizmo pašalinama.

Viramune vartojimas su maistu ir gėrimais

Viramune vartojimas su maistu ir gėrimais neribojamas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindyti *nerekomenduojama* ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, *turite kuo greičiau pasitarti su* savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viramune vartojimo metu galite jausti nuovargį. Tokia veikla, kaip vairavimu, staklių ar mechanizmų valdymu, turite užsiiminti atsargiai. Jeigu atsirado nuovargis, galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo, staklių ar mechanizmų valdymo, turite vengti.

Viramune sudėtyje yra sacharozės, sorbitolio, metilo parahidroksibenzoato, propilo parahidroksibenzoato ir natrio

1 ml Viramune geriamosios suspensijos yra 150 mg sacharozės. Tai reikia turėti omenyje diabetu sergantiems asmenims. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Gali kenkti dantims.

1 ml Viramune geriamosios suspensijos yra 162 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs (ar Jūsų vaikas) netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas

negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto (ar prieš duodami jo Jūsų vaikui), pasakykite gydytojui.

Viramune geriamosios suspensijos sudėtyje yra metilo parahidroksibenzoato ir propilo parahidroksibenzoato. Šios pagalbinės medžiagos su laiku gali sukelti alerginę reakciją.

Viramune geriamosios suspensijos dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Viramune

Savo nuožiūra Viramune nevertokite. Jo turite vartoti kartu su kitais mažiausiai dviem antiretrovirusiniais preparatais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Visiems suaugusiems žmonėms vienkartinė dozė yra vienoda, t. y. 20 ml.

Jūsų vaikui dozę apskaičiuos Jūsų vaiko gydytojas. Apskaičiuos atsižvelgdamas į Jūsų vaiko amžių ir kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą. Būkite tikri, kad Jūsų vaiko gydytojas aiškiai pasakė, kokią dozę turite duoti savo vaikui.

Suaugusiems žmonėms

Pirmas 14 parų (įvadiniu laikotarpiu) reikia gerti po 20 ml (200 mg) suspensijos kartą per parą. Po 14 parų įprastinė dozė yra 20 ml (200 mg) 2 kartus per parą.

Labai svarbu, kad pirmas 14 gydymo parų (įvadiniu laikotarpiu) gertumėte tik po 20 ml Viramune suspensijos kartą per parą. Jeigu šiuo laikotarpiu pasireiškia išbėrimas, dozės nedidinkite, bet kreipkitės į gydytoją.

Vyresniems nei 16 metų pacientams gydyti tiekiamos ir 200 mg Viramune tabletės.

Vaikams

Vaikams pirmas 14 parų (įvadiniu laikotarpiu) dozė yra 4 mg/kg kūno svorio arba 150 mg/m² kūno paviršiaus ploto kartą per parą. Po to Jūsų vaikui medikamento reikės gerti 2 kartus per parą. Tinkamą dozę, apskaičiuotą atsižvelgiant į kūno svorį arba paviršiaus plotą, nustatys gydytojas.

Labai svarbu, kad pirmas 14 gydymo parų (įvadiniu laikotarpiu) Jūsų vaikas Viramune gertų tik kartą per parą. Jeigu šiuo laikotarpiu vaikui pasireiškia išbėrimas, dozės nedidinkite, bet kreipkitės į gydytoją.

Vyresniems vaikams, ypač paaugliams, kurie sveria daugiau negu 50 kg arba kurių kūno paviršiaus plotas didesnis negu 1,25 m², gydyti tiekiamos ir 200 mg Viramune tabletės. Kokia dozė tinka Jūsų vaikui, Jus tiksliai informuos jo gydytojas. Be to, jis seks vaiko kūno svorį ar kūno paviršiaus plotą, kad galėtų užtikrinti tikslų dozavimą.

Kilus neaiškumų, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

Viramune geriamąją suspensiją prieš vartojant reikia atsargiai papurtyti. Tikslią suspensijos dozę seikėkite matavimo švirkštu.

Jeigu Jūs esate suaugęs pacientas ir suspensiją seikėjate kitu dozatoriumi (pvz., taurele arba arbatiniu šaukšteliu), patikrinkite, ar visą dozę išgėrėte. Tai būtina todėl, kad Viramune suspensijos gali likti taurelėje ar šaukštelyje. Tam tikslui naudotą priemonę kruopščiai praplaukite vandeniu ir jį išgerkite.

Dozavimo švirkštas ir dozavimo taurelė Viramune geriamosios suspensijos pakuotėje netiekiami. Jeigu neturite švirkšto ar taurelės, paprašykite vaistininko.

Įrodyta, kad 14 parų įvadinis laikotarpis mažina odos išbėrimo riziką.

Kadangi Viramune visada būtina vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, turite atidžiai laikytis Jūsų vartojamų kitų vaistų vartojimo instrukcijos. Ji pateikta jų pakuotės lapelyje.

Viramune turite vartoti tiek laiko, kiek gydytojas skyrė.

Kaip buvo nurodyta poskyryje “*Išpėjimai ir atsargumo priemonės*”, gydymo metu Jūsų gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčių ar nepageidaujamo poveikio, pvz., išbėrimo. Priklausomai nuo pasekmių, Jūsų gydytojas gali liepti Viramune vartojimą laikinai arba visiškai nutraukti, o vėliau gydymą atnaujinti, vartojant mažesnę dozę.

Viramune geriamoji suspensija yra skysta. Ją galima vartoti tik per burną. Prieš vartojimą buteliuką atsargiai pakratykite.

Ką daryti pavartojus per didelę Viramune dozę?

Didesnės Viramune dozės, negu nurodyta šiame pakuotės lapelyje ar gydytojo skirta, nevartokite. Koks poveikis galimas Viramune perdozavus, žinoma mažai. Pavartoję per didelę dozę, kreipkitės į savo gydytoją.

Pamiršus pavartoti Viramune

Stenkitės nepraleisti dozės. Jeigu apie praleistą dozę prisiminsite praėjus ne daugiau kaip 8 val. nuo to laiko, kada ją turėjote gerti, praleistą dozę išgerkite kuo greičiau. Jeigu prisiminsite vėliau negu po 8 val., kitą dozę gerkite tik įprastiniu laiku.

Nustojus vartoti Viramune

Visas dozes išgėrus reikiamu laiku:

- gerokai padidėja Jūsų vartojamo antiretrovirusinio preparatų derinio veiksmingumas;
- sumažėja galimybė Jūsų ŽIV infekcijai tapti atsparia vartojamiems antiretrovirusiniams vaistams.

Svarbu kad Viramune vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus tuos atvejus, kai gydytojas liepia nustoti vartoti.

Nustojus vartoti Viramune ilgesniam negu 7 parų laikotarpiui, gydytojas nurodys gydymą pradėti vėl nuo 14 parų įvadinio laikotarpio (jis aprašytas aukščiau), prieš pradėdant vaisto vartoti 2 kartus per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip nurodyta poskyryje “*Išpėjimai ir atsargumo priemonės*”, svarbiausias šalutinis Viramune poveikis yra sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos bei sunkus kepenų pažeidimas. Tokios reakcijos daugiausiai pasireiškia per pirmąsias 18 gydymo Viramune savaitių, todėl šiuo laikotarpiu ligoniui būtinas atidus gydytojo stebėjimas.

Jeigu pastebite bet kokių išbėrimo simptomų, nedelsdami informuokite gydytoją.

Paprastai odos išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems žmonėms galimas pūslinis išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. Buvo ir mirties atvejų. Tiek sunkus, tiek vidutinio sunkumo, tiek lengvas išbėrimas dažniausiai atsiranda per pirmas 6 gydymo savaites.

Jeigu atsiranda su pykinimu susijęs išbėrimas, turite gydymą nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją. Atkreipkite ypatingą dėmesį į bet kokius Jūsų vaikui atsiradusius išbėrimus. Nors jie gali atrodyti normalūs (pavyzdžiui, bėrimas dėl sauskelnių/vystyklų), tai gali būti ir išbėrimai dėl Viramune. Jei abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos. Jos gali reikštis anafilaksija (sunkia alergine reakcija) ir tokiais simptomais:

- išbėrimu;
- veido patinimu;
- kvėpavimo pasunkėjimu (bronchų spazmu);
- anafilaksiniu šoku.

Be to, padidėjusio jautrumo reakcija gali reikštis išbėrimu, susijusiu su kitokiais simptomais, tokiais kaip:

- karščiavimas;
- pūslių atsiradimas odoje;
- burnos opos;
- akių uždegimas;
- veido patinimas;
- viso kūno patinimas;
- dusulys;
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- bendrasis negalavimas;
- sunkus inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas (kepenų ar inkstų nepakankamumas).

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda išbėrimas ar bet koks kitoks šalutinis padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos poveikis. Tokios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Viramune vartojantiems žmonėms buvo kepenų funkcijos sutrikimo atvejų, įskaitant kelis atvejus kepenų uždegimo (hepatito), kuris gali būti staigus ir stiprus (žaibinis hepatitas), ir kepenų funkcijos nepakankamumą. Abu šie sutrikimai gali būti mirtini.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda bet kuris iš šių klinikinių kepenų funkcijos pažeidimo simptomų:

- apetito netekimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- odos pageltimas (gelta);
- pilvo skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs Viramune vartojusiems pacientams, nurodytas toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- išbėrimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos;
- galvos skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- skystos išmatos (viduriavimas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- nuovargis;
- karščiavimas;
- nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų duomenys.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginė reakcija, pasireiškianti išbėrimu, veido patinimu, kvėpavimo pasunkėjimu (bronchų spazmu) arba anafilaksinis šokas;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- odos pageltimas (gelta);
- sunkus gyvybei pavojingas odos išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- dilgėlinė (urtikarija);
- skysčio sankaupa po oda (angioneurozinė edema);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas (mialgija);
- fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje;
- kraujospūdžio padidėjimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- staigus, stiprus kepenų uždegimas (žaibiškas hepatitas).
- medikamentinė reakcija, susijusi su sisteminiais simptomais (medikamentinė reakcija, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais).

Viramune vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, buvo tokių reiškinių:

- raudonųjų kraujo ląstelių arba kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas;
- kasos uždegimas;
- odos jautrumo sumažėjimas arba nenormalūs jutimai odoje.

Paprastai šie reiškiniai siejami su kitais antiretrovirusiniais vaistais, tačiau jie galimi ir tuo atveju, jeigu kartu su jais vartojama Viramune, nors nepanašu kad juos sukeltų pastarasis vaistas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Vaikams dažniau sumažėja baltųjų kraujo ląstelių kiekis (pasireiškia granulocitopenija). Be to, jiems dažniau galimas raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), kuris gali būti susijęs su nevirapino poveikiu. Pasireiškus bet kokiam šalutiniam poveikiui, kaip ir išbėrimui, informuokite gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viramune

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Viramune turi būti suvartotas per 6 mėn. nuo buteliuko atidarymo datos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viramune sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nevirapinas. 5 ml suspensijos yra 50 mg nevirapino (nevirapino hemihidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - karbomeras
 - metilo parahidroksibenzoatas
 - propilo parahidroksibenzoatas
 - sorbitolis
 - sacharozė
 - polisorbatas 80
 - natrio hidroksidas
 - išgrynintas vanduo

Viramune išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viramune geriamoji suspensija yra balta arba balkšva, homogeninė.

Viramune geriamoji suspensija tiekama plastmasiniais buteliukais, kurių kiekviename yra 240 ml suspensijos.

Vyresniems vaikams ir suaugusiems žmonėms gydyti Viramune tiekiamas ir 200 mg tablečių pavidalu.

Registruotojas

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Gamintojas

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

arba

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

България

Борингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +35 31 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės nevirapinas (*nevirapinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viramune ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viramune
3. Kaip vartoti Viramune
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viramune
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viramune ir kam jis vartojamas

Viramune priklauso vaistų, vadinamų antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, grupei. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV-1) sukelta infekcinė liga.

Veiklioji Jūsų vaisto medžiaga yra vadinama nevirapinu. Nevirapinas priklauso vaistų nuo ŽIV infekcijos klasei, vadinamai nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės (NNAT) inhibitoriais. Atvirkštinė transkriptazė yra fermentas, kurio reikia ŽIV dauginis. Nevirapinas sustabdo atvirkštinės transkriptazės veikimą. Stabdydamas atvirkštinės transkriptazės veikimą, Viramune padeda kontroliuoti ŽIV-1 infekciją.

Viramune skirtas ŽIV-1 užsikrėtusiems suaugusiems žmonėms, paaugliams ir tabletes nuryti gebantiems 3 metų bei vyresniems vaikams gydyti. Viramune Jūs turite vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių galima vartoti tik po dviejų savaitių gydymo kitokiais Viramune preparatais (greito atpalaidavimo tabletėmis arba suspensija), nebent tik jau taikomą gydymą Viramune Jums pakeitė pailginto atpalaidavimo tabletėmis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Viramune

Viramune vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija nevirapinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Viramune vartojote anksčiau ir gydymą juo turėjote nutraukti, kadangi pasireiškė:
 - sunkus odos išbėrimas,
 - odos išbėrimas, susijęs su kitokiais simptomais, pvz.:
 - karščiavimu,
 - pūslių atsiradimu,
 - burnos opomis,
 - akių uždegimu,
 - veido patinimu,

- viso kūno patinimu,
- dusuliu,
- raumenų arba sąnarių skausmu,
- bendruoju negalavimu,
- pilvo skausmu;
- padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- jeigu sergate sunkia kepenų liga;
- jeigu anksčiau Viramune vartojimą turėjote nutraukti dėl kepenų veiklos pokyčių;
- jeigu vartojate medikamentų, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) medžiagų. Šių vaistažolių medžiagos gali neleisti tinkamai Viramune veikti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Viramune. Labai svarbu, kad pirmosiomis 18 gydymo Viramune savaitėmis Jūs ir Jūsų gydytojas stebėtumėte, ar neatsiranda kepenų ar odos reakcijų požymių, kadangi jos gali tapti sunkios ir net pavojingos gyvybei. Pirmosiomis 6 gydymo savaitėmis tokių reakcijų rizika Jums yra didžiausia.

Jeigu atsiranda sunkus išbėrimas ar padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija, galinti pasireikšti išbėrimu) ir kartu pasireiškia kitoks šalutinis poveikis, pvz.:

- karščiavimas,
- pūslių atsiradimas,
- burnos opos,
- akių uždegimas,
- veido patinimas,
- viso kūno patinimas,
- dusulys,
- raumenų ar sąnarių skausmas,
- bendrasis negalavimas,
- arba pilvo skausmas,

JŪS TURITE VIRAMUNE VARTOJIMĄ NUTRAUKTI IR PRIVALOTE NEDELSDAMI kreiptis į savo gydytoją, kadangi šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Jeigu kada nors atsiranda tik lengvų išbėrimo simptomų, nesusijusių su jokia kita reakcija, būtinai nedelsdami informuokite gydytoją, kadangi jis pasakys, ar turite nutraukti Viramune vartojimą.

Jeigu atsiranda kepenų pažeidimą rodančių simptomų, pvz.:

- apetito netekimas,
- šleikštulys (pykinimas),
- vėmimas,
- odos pageltimas (gelta),
- pilvo skausmas,

Jūs turite Viramune vartojimą nutraukti ir privalote nedelsdami kreiptis į gydytoją.

Jeigu Viramune vartojimo metu prasideda sunki kepenų, odos ar padidėjusio jautrumo reakcija, be gydytojo leidimo VIRAMUNE daugiau NIEKADA NEBEVARTOKITE. Privalote vartoti tokią Viramune dozę, kokią skyrė gydytojas. Tai ypač svarbu pirmosiomis 14 gydymo parų (daugiau informacijos pateikta skyriuje „Kaip vartoti Viramune“).

Kepenų sutrikimo rizika yra didesnė šiems pacientams:

- moterims,
- užsikrėtusiems hepatito B arba hepatito C virusu,
- kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys nukrypę nuo normos,
- anksčiau negydytiems pacientams, kurių organizme yra didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradedant gydyti Viramune,

- anksčiau gydytiems pacientams, kurių kraujo plazmoje yra nustatomas ŽIV-1 kiekis ir didesnis CD4 ląstelių kiekis (moterų organizme didesnis negu 250 ląstelių/mm³, vyrų – didesnis negu 400 ląstelių/mm³) pradėdant gydyti Viramune.

Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV liga (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistinės infekcijos sukelta liga (AIDS apibūdinanti liga), pradėjus ŽIV gydymą prieš ŽIV, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų sukulto uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Sudėtinio gydymo antiretrovirusiniais vaistais metu galimas organizmo riebalų persiskirstymas. Atsiradus riebalų pasiskirstymo pokyčių, reikia kreiptis į gydytoją (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali pasireikšti kaulų liga, vadinama osteonekroze (tai kaulo audinio žūtis, sukeliama nutrūkus kaulo aprūpinimui krauju). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, didelis imuninės sistemos veiklos silpnumas ir didesnis kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Jeigu kartu su nevirapinu vartojate zidovudino, pasakykite savo gydytojui, kadangi gali reikėti tikrinti Jūsų baltųjų kraujo ląstelių kiekį.

Po ŽIV ekspozicijos Viramune nevartokite, išskyrus tuos atvejus, kai Jums bus nustatyta ŽIV infekcija ir Jūsų gydytojas šio vaisto vartoti lieps.

Su Viramune vartojimu susijusio išbėrimo prednizonu gydyti negalima.

Jeigu vartojate geriamųjų kontraceptikų (pvz., tablečių) arba naudojatės kitokiu hormoniniu apsaugos nuo nėštumo metodu, gydymo Viramune metu turite papildomai naudotis barjeriniu kontracepcijos metodu (pvz., prezervatyvu), kad nepastotumėte ir neperduotumėte ŽIV infekcijos. Jeigu Jums taikoma pomenopauzinė hormoninė terapija, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu tuberkuliozei gydyti vartojate arba Jums išrašė rifampicino, tai prieš vartodami šį vaistą kartu su Viramune praneškite apie tai gydytojui.

Viramune pailginto atpalaidavimo tabletės arba tablečių dalys retkarčiais gali išsiskirti su išmatomis ir jose būti matomos. Jos gali atrodyti kaip sveikos tabletės, tačiau nebuvo nustatyta, kad tai veiktų nevirapino veiksmingumą.

Vaikams ir paaugliams

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletėmis galima gydyti vaikus, jeigu:

- jie yra ≥ 8 metų ir sveria 43,8 kg arba daugiau;
- jie yra vyresni nei 3 metų ir < 8 metų ir sveria 25 kg arba daugiau;
- jų kūno paviršiaus plotas yra 1,17 kvadratinį metrą arba didesnis.

Mažesniems vaikams gydyti tiekama skysta geriamoji suspensija.

Kiti vaistai ir Viramune

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Informuokite savo gydytoją apie visus kitus vaistus, kuriuos Jūs vartojate prieš pradėdami gydytis Viramune. Jūsų gydytojas gali norėti stebėti, ar Jūsų vartojami kiti vaistai dar veikia, ir keisti dozes. Atidžiai perskaitykite kartu su Viramune vartojamų kitų vaistinių preparatų nuo ŽIV ligos pakuotės lapelį.

Labai svarbu gydytojui pasakyti, jeigu vartojate ar neseniai vartojote:

- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų (vaistų depresijai gydyti);
- rifampicino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- rifabutino (vaisto nuo tuberkuliozės);
- makrolidų, pvz., klaritromicino (vaisto nuo infekcinių ligų);
- flukonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- ketokonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- itrakonazolo (vaisto nuo grybelinių ligų);
- metadono (vaisto priklausomybei nuo opioidų gydyti);
- varfarino (kraujo krešėjimą mažinančio vaisto);
- hormoninių kontraceptikų, pvz., tablečių;
- atazanaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- lopinaviro/ritonaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- fosamprenaviro (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- efavirenzo (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- etravirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- rilpivirino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- zidovudino (kito vaisto nuo ŽIV infekcijos);
- elvitegraviro/kobicistato (kitų vaistų nuo ŽIV infekcijos).

Jeigu kurio nors iš minėtų vaistų vartojate kartu su Viramune, gydytojas atidžiai stebės jo ir Viramune sukliamą poveikį.

Viramune vartojimas su maistu ir gėrimais

Viramune vartojimas su maistu ir gėrimais neribojamas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindyti *nerekomenduojama* ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, *turite kuo greičiau pasitarti su* savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Viramune, gali atsirasti nuovargis. Veikla, tokia kaip vairavimas, bet kokių staklių ar mechanizmų valdymas, užsiiminkite atsargiai. Jeigu pasireiškia nuovargis, galimai pavojingos veiklos, pvz., vairavimo ir bet kokių staklių ar mechanizmų valdymo, turite vengti.

Viramune sudėtyje yra laktozės

Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėse yra laktozės (pieno cukraus).

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Viramune

Savo nuožiūra Viramune nevertokite. Jo turite vartoti kartu su kitais mažiausiai dviem antiretrovirusiniais preparatais. Gydytojas rekomenduos geriausiai Jums tinkamus vaistus.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas:

Suaugusiems žmonėms:

Pirmųjų 14 parų laikotarpiu (įvadinio gydymo metu) dozė yra viena Viramune 200 mg tabletė kartą per parą. Gydymui šiuo laikotarpiu tiekiamos atskiros Viramune 200 mg tablečių pakuotės. Po 14 parų įprastinė dozė yra viena Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletė kartą per parą.

Labai svarbu, kad pirmas 14 gydymo parų (įvadinio gydymo laikotarpiu) gertumėte tik po vieną Viramune tabletę kartą per parą. Jeigu šiuo laikotarpiu pasireiškia koks nors išbėrimas, Viramune pailginto atpalaidavimo tabletėmis gydytis nepradėkite, bet kreipkitės į savo gydytoją.

Irodyta, kad 14 parų įvadinis laikotarpis mažina odos išbėrimo riziką.

Pacientai, kurie jau vartoja Viramune greito atpalaidavimo tablečių arba geriamosios suspensijos, vietoj jų Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių gali pradėti vartoti be įvadinio gydymo fazės.

Kadangi Viramune visada būtina vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, turite atidžiai laikytis Jūsų vartojamų kitų vaistų vartojimo instrukcijos. Ji pateikta jų pakuotės lapelyje.

Tiekiami ir Viramune geriamoji suspensija (visų amžiaus, svorio ir KPP grupių pacientams gydyti).

Viramune turite vartoti tiek laiko, kiek gydytojo skirta.

Kaip buvo nurodyta poskyryje “*Ispėjimai ir atsargumo priemonės*”, gydymo metu Jūsų gydytojas stebės, ar Jums neatsiranda kepenų funkcijos tyrimų duomenų pokyčių arba nepageidaujamo poveikio, pvz., išbėrimo. Priklausomai nuo pasekmių, Jūsų gydytojas gali liepti Viramune vartojimą laikinai arba visiškai nutraukti, o vėliau gydymą atnaujinti, vartojant mažesnę dozę.

Jeigu Jus vargina bet kokio sunkumo inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas, prašom vartoti tik Viramune 200 mg tabletes arba Viramune 50 mg/5 ml geriamąją suspensiją.

Viramune pailginto atpalaidavimo tabletes galima vartoti tik per burną. Pailginto atpalaidavimo tablečių nekramtykite. Viramune galite gerti valgio metu arba nevalgę.

Ką daryti pavartojus per didelę Viramune dozę?

Didesnės Viramune dozės, negu nurodyta šiame pakuotės lapelyje ar gydytojo skirta, nevertokite. Koks poveikis galimas Viramune perdozavus, žinoma mažai. Pavartoję per didelę dozę, kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Viramune

Stenkitės dozės nepraleisti. Jeigu apie praleistą dozę prisiminsite praėjus ne daugiau kaip 12 val. nuo to laiko, kada ją turėjote gerti, praleistą dozę išgerkite kuo greičiau. Jeigu prisiminsite praėjus daugiau laiko, kitą dozę gerkite tik įprastiniu laiku.

Nustojus vartoti Viramune

Visas dozes vartojant reikiamu laiku:

- gerokai padidėja Jūsų vartojamo antiretrovirusinio preparatų derinio veiksmingumas;
- sumažėja galimybė Jūsų ŽIV infekcijai tapti atsparia vartojamiems antiretrovirusiniams vaistams.

Svarbu kad Viramune vartotumėte tiksliai taip, kaip nurodyta aukščiau, išskyrus tuos atvejus, kai gydytojas liepia nustoti vartoti.

Nustojus vartoti Viramune ilgesniam negu 7 parų laikotarpiui, gydytojas nurodys gydymą vėl pradėti nuo 14 parų įvadinio laikotarpio (jis aprašytas aukščiau), prieš atnaujinant gydymą kartą per parą vartojama Viramune pailginto atpalaidavimo tablečių doze.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kaip nurodyta poskyryje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“, svarbiausias šalutinis Viramune poveikis yra sunkios ir gyvybei pavojingos odos reakcijos bei sunkus kepenų pažeidimas. Tokios reakcijos daugiausiai pasireiškia per pirmąsias 18 gydymo Viramune savaitių, todėl šiuo laikotarpiu Jums būtinas atidus gydytojo stebėjimas.

Jeigu pastebite bet kokių išbėrimo simptomų, nedelsdami informuokite gydytoją.

Paprastai odos išbėrimas būna lengvas arba vidutinio sunkumo, tačiau kai kuriems žmonėms galimas pūslinis išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė), kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. Buvo ir mirties atvejų. Tiek sunkus, tiek vidutinio sunkumo, tiek lengvas išbėrimas dažniausiai atsiranda per pirmas 6 gydymo savaites.

Jeigu atsiranda su pykinimu susijęs išbėrimas, turite gydymą nutraukti ir nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos. Jos gali reikštis anafilaksija (sunkia alergine reakcija) ir tokiais simptomais:

- išbėrimu;
- veido patinimu;
- kvėpavimo pasunkėjimu (bronchų spazmu);
- anafilaksinio šoku.

Be to, padidėjusio jautrumo reakcija gali reikštis išbėrimu, susijusiu su kitokiais simptomais, tokiais kaip:

- karščiavimas;
- pūslių atsiradimas odoje;
- burnos opos;
- akių uždegimas;
- veido patinimas;
- viso kūno patinimas;
- dusulys;
- raumenų ar sąnarių skausmas;
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- bendrasis negalavimas;
- sunkus inkstų ar kepenų veiklos sutrikimas (kepenų ar inkstų nepakankamumas).

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda išbėrimas ir bet koks kitoks šalutinis padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos poveikis. Tokios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Viramune vartojantiems žmonėms buvo kepenų funkcijos sutrikimo atvejų, įskaitant kelis atvejus kepenų uždegimo (hepatito), kuris gali būti staigus ir stiprus (žaibiškas hepatitas), ir kepenų funkcijos nepakankamumą. Abu šie sutrikimai gali būti mirtini.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu atsiranda bet kuris iš šių klinikinių kepenų funkcijos pažeidimo simptomų:

- apetito netekimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- odos pageltimas (gelta);
- pilvo skausmas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs pacientams, kurie 14 parų įvadinio gydymo laikotarpiu buvo gydomi Viramune 200 mg tabletėmis, išvardytas toliau.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- išbėrimas;
- karščiavimas;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- skystos išmatos (viduriavimas);
- nuovargis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- alerginė reakcija, kuriai būdingas išbėrimas, veido patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas (bronchų spazmas) arba anafilaksinis šokas;
- medikamentinė reakcija, susijusi su sisteminiais simptomais (reakcija į vaistą susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais);
- staigus stiprus kepenų uždegimas (žaibiškas hepatitas);
- sunkus ir gyvybei pavojingas odos išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- odos pageltimas (gelta);
- dilgėlinė (urtikarija);
- poodinė skysčio sankaupa (angioneurozinė edema);
- vėmimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- kepenų veiklos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos;
- fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje;
- kraujospūdžio padidėjimas.

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- kepenų uždegimas (hepatitas);
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija).;

Žemiau išvardytas šalutinis poveikis pasireiškė pacientams, kurie palaikomojo gydymo fazės metu vartojo po vieną Viramune pailginto atpalaidavimo tabletę per parą.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- išbėrimas;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- šleikštulys (pykinimas);
- kepenų uždegimas (hepatitas);

- nuovargis;
- kepenų veiklos tyrimų duomenų nuokrypis nuo normos;
- karščiavimas;
- vėmimas;
- skystos išmatos (viduriavimas).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- alerginė reakcija, kuriai būdingas išbėrimas, veido patinimas, kvėpavimo pasunkėjimas (bronchų spazmas) arba anafilaksinis šokas;
- medikamentinė reakcija, susijusi su sisteminiais simptomais (reakcija į vaistą, susijusi su eozinofilija ir sisteminiais simptomais);
- staigus stiprus kepenų uždegimas (žaibiškas hepatitas);
- sunkus ir gyvybei pavojingas odos išbėrimas (Stivenso ir Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija);
- baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (granulocitopenija);
- odos pageltimas (gelta);
- dilgėlinė (urtikarija);
- poodinė skysčio sanakaupa (angioneurozinė edema);
- raumenų skausmas (mialgija);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- fosforo kiekio sumažėjimas kraujyje;
- kraujospūdžio padidėjimas.

Viramune vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, buvo tokių reiškinių:

- raudonųjų kraujo ląstelių arba kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas;
- kasos uždegimas;
- odos jautrumo sumažėjimas arba nenormalūs jautimai odoje.

Paprastai šie reiškiniai siejami su kitais antiretrovirusiniais vaistais, tačiau jie galimi ir tuo atveju, jeigu kartu su jais vartojama Viramune, nors nepanašu kad juos sukeltų pastarasis vaistas.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Vaikams dažniau sumažėja baltųjų kraujo ląstelių kiekis (pasireiškia granulocitopenija). Be to, jiems dažniau galimas raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (anemija), kuris gali būti susijęs su nevirapino poveikiu. Pasireiškus bet kokiam šalutiniam poveikiui, kaip ir išbėrimui, informuokite savo gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viramune

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Po buteliuko pirmo atidarymo Viramune pailginto atpalaidavimo tabletės tinka vartoti 2 mėnesius. Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viramune sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nevirapinas. Kiekvienoje pailginto atpalaidavimo tabletėje yra 400 mg nevirapino.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, hipromeliozė, geltonasis geležies oksidas ir magnio stearatas.

Viramune išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės yra geltonos, ovalios, abipusiai išgaubtos, maždaug 9,3 mm pločio ir 19,1 mm ilgio. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas V04, kitoje – kompanijos simbolis. Viramune 400 mg pailginto atpalaidavimo tabletės išleidžiamos lizdinėse plokštelėse (kiekvienoje dėžutėje yra 30 arba 90 pailginto atpalaidavimo tablečių) ir buteliukuose, kurių kiekviename yra 30 pailginto atpalaidavimo tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Be to, tiekama ir Viramune geriamoji suspensija ar tabletės.

Registruotojas

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Gamintojas

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

arba

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Борингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +35 31 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

United Kingdom (Northern Ireland)

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.